AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN BASEL
DIREKTOR: PROF. R. STAEHELIN

BEOBACHTUNGEN ÜBER MELUBRINWIRKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

MEER BLOWSTEIN
AUS MINSK, RUSSLAND

BASEL — BASLER DRUCK- & VERLAGS-ANSTALT — 1917

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN BASEL
DIREKTOR: PROF. R. STAEHELIN

BEOBACHTUNGEN ÜBER MELUBRINWIRKUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

MEER BLOWSTEIN
AUS MINSK, RUSSLAND

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BASEL — BASLER DRUCK- & VERLAGS-ANSTALT — 1917

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt

auf Antrag von

PROF. DR. MED. RUDOLF STAEHELIN

Meinen Eltern

in Liebe gewidmet.

Die Salicylsäure wird mit Recht als Spezifikum gegen Gelenkrheumatismus betrachtet: sie ist in den meisten Fällen ein ausgezeichnetes therapeutisches Mittel, so dass das wahre Jammerbild des Gelenkrheumatismus der älteren Autoren eine Seltenheit geworden ist. Sie ist auch in den atypischen Fällen des Gelenkrheumatismus ein oft unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel. Die bekannten Nebenwirkungen der Salicylsäure, wie Magenbrennen, Erbrechen, Ohrensausen, vorübergehende Albuminurie und Cylindrurie, sehr unangenehme starke Schweissausbrüche, Schwindel, Kopfdruck, Appetitlosigkeit, welche bei geschwächten Patienten schon nach einer Dosis von 4—5 gr pro die auftreten, sowie die Fälle, welche gegen die Salicylsäure refraktär sind, haben das Bestreben hervorgerufen, ein anderes Mittel von der Wirksamkeit der Salicylsäure ohne die oben erwähnten Nebenwirkungen zu finden.

Leider sind die bis jetzt bekannten Ersatzmittel, besonders die wirksamsten von ihnen, nicht frei von Nebenwirkungen: die Ersatzpräparate, die die Salicylsäure in der für den Magen unschädlichen Form enthalten, sind selbstverständlich nur von den gastrischen Schädigungen der Salicylsäure frei, dagegen nicht von den Nebenwirkungen, die nach der Resorption der Salicylsäure auftreten. So treten nach Aspirin oft hartnäckige Obstipationen, Schluckbeschwerden, Beschleunigung des Pulses und der Atmung und Exantheme auf. Von den salicylsäurefreien Ersatzmitteln hat sich als besonders wirksam das Antipyrin bewährt, das allerdings bei grossen Dosen bekanntlich unangenehme Nebenwirkungen aufweist: lästige Arznei-Exantheme sind nach Anwendung dieses Mittels nicht

selten, nach Tuczek[1]) treten Kollaps und Herzstörungen öfters auf; derselbe Autor berichtet über Exitus letalis bei Kindern nach kleinen Gaben.

Deshalb ist es ein therapeutischer Fortschritt, wenn wir ein neues Mittel besitzen, das ohne die Nebenwirkungen der oben erwähnten Präparate zu entfalten, auf den akuten Gelenkrheumatismus spezifisch wirkt, selbst wenn seine Wirkung auf den Krankheitsprozess nicht besser ist als die der Salicylsäure. Ein solches Mittel wäre in allen Fällen wertvoll, in denen die erwähnten Nebenwirkungen von seiten des Nervensystems die Anwendung der Salicylpräparate unmöglich machen. Der Wert eines neuen Mittels wird aber bedeutend gesteigert, wenn es auch in den oben erwähnten, relativ seltenen, Fällen wirksam ist, die gegen die Salicylsäure refraktär sind.

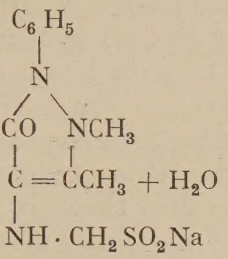
Ein solches Mittel soll das von den Farbwerken vorm. Lucius & Brüning, Höchst a. M., hergestellte amidomethansulfonsaure Natriumsalz des Antipyrins sein, welches unter dem geschützten Namen „Melubrin“ bekannt ist.

Das Melubrin ist ein weisses krystallinisches Pulver von leicht bitter-salzigem Geschmack, welches in Wasser leicht löslich ist. Die zuerst klare wässrige Lösung wird nach wenigen Minuten trüb und nimmt eine immer intensiver werdende goldgelbe Farbe an. (Das sind Zeichen der Zersetzung; auf die leichte Zersetzlichkeit des Mittels beim Licht machen auch die Farbwerke aufmerksam.) Beim Zusatz von einigen Tropfen Eisenchloridlösung zu der wässrigen Melubrinlösung entsteht eine zierliche braune Wolke, welche sich nach wenigen Sekunden auflöst, und die Melubrinlösung nimmt eine eisenchloridgelbe Farbe an. Beim Kochen der wässrigen, mit schwacher Salzsäure angesäuerten Melubrinlösung zeigt sich ein vorübergehender rosaroter Ring: das Melubrin wird gespalten.

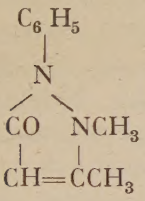
Im Melubrin ist der wirksame antipyretische Kern des Antipyrins enthalten, seine antineuralgische Potenz ist

[1]) Pribriam, Der akute Gelenkrheumatismus. S. 482. Wien 1901.

durch die Einführung der amidomethansulfonsauren Na-Gruppe verstärkt worden; seine Formel gestaltet sich somit folgendermassen:



Die Formel des Antipyrins ist wie bekannt:



= *Phenyldimethylpyroazolon-Antipyrin.*

Es ist leicht zu erkennen, dass im Antipyrin ein H-Atom durch NH. CH_2 SO_2 Na ersetzt worden ist; das Präparat trägt also den langen chemischen Namen: Phenyldimethylpyroazolonamidomethansulfonsaures Natrium.

Nach den experimentellen Versuchen in den pharmakologischen Instituten in Breslau und Freiburg, welche die dem Antipyrin gegenüber stärkere antipyretische Wirkung des Melubrins, sowie sein indifferentes Verhalten gegen Herz und Atmung feststellten, wurde das Mittel in die Klinik eingeführt.

Das Melubrin, welches die Farbwerke anfangs als Antipyreticum empfohlen haben, wurde von Loening zuerst im Jahre 1912 als Antirheumaticum angewandt. Er stellte in seiner Publikation die spezifische antirheumatische Wirkung des Melubrins fest; auch hob Loening das Fehlen von starken Schweissausbrüchen nach Darreichung des Mittels, sowie seine Ungiftigkeit hervor. Er betonte die kürzere Behandlungsdauer in den Fällen von

Gelenkrheumatismus bei Anwendung von Melubrin im Vergleich zu derjenigen bei der Salicyltherapie.

Nach Loenings Publikation folgten weitere. Nirgends wird über Schädigungen auf Herz und Nieren berichtet. Staffeld sah den unregelmässigen Puls nach der Darreichung von 8—10 gr Melubrin regelmässig werden. Dagegen berichtet Treber von 2 Fällen mit heftigster Übelkeit und Magenbeschwerden nach Einnahme des Mittels, Staffeld, über Erbrechen (wegen Geschmack?) in 8 Fällen; Schuster über Übelkeit, Durchfälle, daneben Benommenheit in der Minderzahl der Fälle (genaue Zahlangaben fehlen); Hahn betont das Auftreten von Magendruck und Magenschmerzen, Erbrechen sah er selten; Lewandowski erwähnt Klagen von einem Patienten über Ohrensausen nach längerer Darreichung von 6 gr Melubrin. Kurt Riedel beobachtete leichte Nebenwirkungen seitens des Magens. Im Gegensatz zu den meisten Autoren, welche den geringen Schweissausbruch nach Melubrindarreichung im Vergleich zu demjenigen nach Salicyltherapie hervorheben, beschreiben Hoppe, Combemale und Boez als Nebenwirkungen des Melubrins unangenehme heftige Schweissausbrüche.

Diese in manchen Fällen aufgetretene Idiosynkrasie gegen das Melubrin zwang die orale Applikation durch die Injektionsdarreichung zu ersetzen.

Über die Wirkung des Melubrins als Antirheumaticum sind die Autoren nicht einig: Treber und Brera finden die antineuralgische Wirkung des Melubrins schwächer als seine antipyretische, Treber und Schuster betonen seine schwache Beeinflussung der Gelenkschwellungen; mit Loening bewerten Engelen, Schürer und Saar die antirheumatische Wirkung des Melubrins höher als die der Salicylsäure und ihrer Derivate; Schmid, Graber und Schuster betrachten es als gleichwertiges Mittel, dagegen betonen Keuper, Hoppe, Schrenk, Neukirch und Treber seine schwächere antirheumatische Wirkung.

Auch an der Basler Medizinischen Klinik wurde das Melubrin seit dem Jahre 1912 angewandt und zwar als Antineuralgicum, Antirheumaticum und Antipyreticum.

Es sei mir gestattet, die Wirkung des Mittels auf Grund von 160 vorliegenden Krankengeschichten, von denen einige eigene Beobachtungen enthalten, zu erörtern. Eine ausführliche Mitteilung der Resultate der Basler Klinik erscheint trotz der ziemlich grossen Zahl von Publikationen über Melubrin berechtigt, weil verhältnismässig wenig ausführliche Statistiken, speziell mit Vergleichen mit andern Mitteln, veröffentlicht sind.

Zuerst sei betont, dass viele Patienten den Geschmack des Melubrins unangenehm empfanden, ihn mit dem Geschmack von bitteren Mandeln verglichen (was ich beim Selbstversuch nicht bestätigen konnte). Manche Patienten wünschten wieder zum salicylsauren Natron zurückzukehren, weil es weniger schlecht schmecke.

Von einigen der 160 Fälle vernahmen wir noch weitere Klagen: z. B. über etwas Schwindel nach Melubrindarreichung in 1 Fall von Arthritis deformans, über Übelkeit und Brechreiz in 1 Fall von Tbc. pulmomum, über vorübergehendes Erbrechen und Kopfschmerzen (wegen Geschmack?) in 1 Fall von akutem Gelenkrheumatismus: trotz weiterer Darreichung des Melubrins sistierte später das Erbrechen.

Bei einer Patientin mit Rheumatismus articulorum acutus und Magenneurose trat Erbrechen vier Stunden nach Melubrindarreichung auf, welches sich stets wiederholt hat auch bei intramuskulärer Injektion des Mittels; es scheint unwahrscheinlich, dass das Melubrin hier die Ursache des Erbrechens war.

Trotzdem das Melubrin bei chronischen hartnäckigen Nephritiden angewandt wurde, konnten wir keine Verschlimmerung des Lokalbefundes finden: die Eiweissmenge nahm trotz der Verabreichung regelmässig ab, und der Patient fühlte sich subjektiv gut. Das gleiche können wir auch von der Wirkung des Melubrins bei schweren

Herzleiden sagen. Obschon wir nie Verschlimmerungen dieser Leiden fanden, halten wir es doch für unmöglich, die in unseren Fällen eingetretene Besserung des Herzbefundes der Melubrinwirkung zuzuschreiben, da der Gedanke an spontane Besserung bei der Ruhelage näher liegt (genau angestellte Beobachtungen ergeben, dass das Melubrin keine Wirkung auf Atmung und Puls hat: P. u. R. verhalten sich parallel der T., was auch die meisten Krankengeschichten bestätigen).

Ich kann ausserdem auf Grund eines Selbstversuches die relative Ungiftigkeit des Mittels bekräftigen: nach Einnahme von 8 gr Melubrin im Verlaufe eines Tages empfand ich nur leichte Benommenheit, Nieren und Herz zeigten keine Besonderheiten.

Was die Gewichtsabnahme unter Melubrindarreichung anbetrifft, so ist nichts besonderes zu bemerken: die Gewichtskurve war annähernd den gleichen Schwankungen unterworfen, wie bei der Salicylsäuretherapie. Wie bekannt, ist die schwankende Gewichtsabnahme auch eine Begleiterscheinung des Gelenkrheumatismus.

Urticaria-Ausschläge nach Melubrindarreichung wurden in 2 Fällen beobachtet. Sie waren in 1 Fall anfangs stark, wurden aber im Laufe der Melubrinbehandlung abortiv, im anderen wurde das Mittel sofort ausgesetzt.

Unangenehme profuse Schweisse nach Melubrindarreichung wurden nicht beobachtet. In den Fällen, welche unter meiner Beobachtung standen, konnte ich nach Aussetzung der Salicyldarreichung und Ersetzung durch Melubrin eine Verminderung der Schweissekretion im Vergleich zu derjenigen bei der Salicyltherapie feststellen: so sah ich bei einer Patientin nach mehrtägiger Melubrindarreichung nur einen an den erkrankten Gelenken sich lokalisierenden „Perlenschweiss“ im Gegensatz zu dem quälenden unangenehmen Schweiss nach Salicyldarreichung bei derselben Patientin. Nach längerer Melubrindarreichung trat ein mehr profuser Schweiss auf, welcher aber nie so stark war, um unangenehm zu werden.

Die Applikationsweise war in der Regel eine orale, nur in wenigen Fällen eine intravenöse oder intramuskuläre. Intramuskulär wurde Melubrin bis zu 6 gr pro die injiziert, intravenös nur bis 1,5 gr.

Bei der intravenösen Injektion wurden keine besonderen Klagen laut, bei der intramuskulären klagten die Patienten hie und da über ca. 15 Minuten anhaltende brennende Schmerzen an der Einstichstelle. In 2 Fällen musste die intramuskuläre Injektion des Melubrins wegen dieser Schmerzen ausgesetzt werden.

Mit Riedel möchten wir als Applikationsstelle für intramuskuläre Injektionen des Melubrins die Glutaealgegend oder die Muskulatur des Oberschenkels, besonders den M. rectus femoris, empfehlen. Entschieden abzuraten ist die Injektion in das Schwellungsgebiet in der Nähe der erkrankten Gelenke, wo die entzündlich erweiterten und labilen Gefässe Anlass zu subkutanen Hämatomen geben, welche die Beschwerden des Patienten nur vermehren, wie ich in 1 Fall beobachtet habe.

Das Melubrin wird schon 50 Minuten nach der Einnahme des Mittels ausgeschieden, die Ausscheidung hält 48 Stunden an (Selbstversuch). Im Urin zeigt das Melubrin beim Zusatz von einigen Tropfen von Eisenchloridlösung eine mehr braunviolette Farbe: bei längerem Stehen verschwindet die violette Komponente: der Urin wird hell braun.

I. Das Melubrin als Antineuralgicum.

Abgesehen von den Fällen von Gelenkrheumatismus, von welchen im Kapitel II die Rede sein wird, wurde das Melubrin in 58 Fällen als Antineuralgicum angewandt.

In 14 Fällen konnte der therapeutische Erfolg, einerseits wegen unsicherer Angaben, anderseits wegen gleichzeitiger Anwendung anderer Mittel, mit Bestimmtheit nicht festgestellt werden. In 21 Fällen blieb das Melubrin erfolglos, in 4 Fällen wirkte es antineuralgisch vorüber-

gehend, in 7 partiell, in 8 Fällen bedeutend und in 4 hatte das Melubrin vollständigen antineuralgischen Erfolg.

Wenn wir nun einerseits von den Fällen mit negativem Erfolg für das Melubrin die Fälle, wo spezifische Therapie am Platz wäre, wie 2 Fälle von Lues, 2 Fälle von Gonorrhoe, den schweren Fall von Meningitis tbc., wo jede Therapie erfolglos ist, die 3 „hysterischen" Fälle, die 2 Fälle, wo die angewandte Dosis zu klein war (Dosis pro die: 0,5 gr), um antineuralgischen Effekt hervorzurufen, abziehen, so haben wir das Versagen des Melubrins als Antineuralgicum in 11 Fällen, was $^1/_3$ aller in Betracht kommenden Fälle ausmacht.

Rechnen wir anderseits die Fälle von vorübergehender Wirkung, wo trotz Fortsetzung der gleichen Melubrindosis die Schmerzen zurückkehrten, also anscheinend Gewöhnung eintrat, den Fall von periartikulärem Rheumatismus, welcher, wie bekannt, ein Vorläufer der Arthritis deformans und sehr hartnäckig ist, wo auch die Dosis (3 gr pro die) entsprechend der Schwere des Falles klein war, ab, so haben wir einen schönen antineuralgischen Erfolg vom Melubrin in 12 Fällen, d. h. in mehr als $^1/_3$ der Fälle und in $^1/_5$ der Fälle einen unvollständigen Erfolg.

Die täglich dargereichte Menge betrug: in 4 Fällen 8 gr, in 5 6 gr, in 3 5 gr, in 9 4 gr, in 13 3 und 2 gr, in 6 Fällen 1 gr und in den übrigen 1,5 und 0,5 gr.

Die Anwendungszeit des Mittels bewegt sich in den Grenzen von 1 Tag (2 Fälle) bis 40 Tagen (1 Fall).

Betrachten wir die Fälle genauer, so sehen wir, dass das Melubrin ohne Wirkung auf die rheumatischen Schmerzen war im **Fall 15** bei einem Patienten mit chronischem Muskelrheumatismus und Ischias trotz grossen Dosen und längerer Anwendungszeit: 6 gr tägl. 5 Tage und 8 gr tägl. 9 Tage; von geringer Wirkung auf die Ischias- und rheumatischen Schmerzen war auch Natrium sal., 3 gr tägl., 1 Tag; Salipyrin 2,0 gr tägl., 26 Tage, ist ohne Wirkung geblieben, und nur Pyramidon 3 mal 0,3 tägl. während 23 Tagen brachte partielle Besserung.

Von negativem Erfolg auf die rheumatischen Schmerzen war das Melubrin ferner in folgenden Fällen:

Im **Fall 16** bei einem Patienten mit Rheumatismus muscularis acutus (Knötchenrheumatismus), wo die angewandte Dosis war: 3 gr tägl., 10 Tage und 2 gr tägl., 2 Tage; von dem gleichen negativen Erfolg, wie das Melubrin,

waren 3 mal 0,5 Pyramidon tägl., 4 Tage; Aspirin 2,0; Chinin 2 mal 0,5 gr tägl., 4 Tage.

Im **Fall 17** bei akutem Muskelrheumatismus in Dosen von 4 gr pro die während 8 Tagen.

Im **Fall 18** bei einem Rheumatismus muscularis chronicus; Melubrindosis 3 gr tägl., 4 Tage; erfolglos war auch in diesem Fall Aspirin 3 gr tägl., 26 Tage lang.

Ohne antineuralgische Wirkung auf die Druckempfindlichkeit und die Ischiasschmerzen war das Melubrin in folgenden 2 Fällen:

Im **Fall 19** bei einem Patienten mit Ischias. Melubrindosis: 2 gr tägl., 1 Tag und 4 gr tägl., 4 Tage. Von negativem Erfolg war auch Na. Sal. 4,0 gr. Vorübergehende Besserung brachte 2,0 und 4,0 gr Aspirin pro die, je 1 Tag; im **Fall 20** bei einer Patientin mit Ischias, fraglicher Spondylitis und Gonorrhoe. Die Melubrindosis in diesem Fall war nur 1 gr.

Im **Fall 21** bei einem an Lumbago kranken Patienten mit Druckempfindlichkeit des Nervus Ischiadicus in Dosis von 3 gr.; 5 und 6 gr Aspirin linderten die Muskelschmerzen und brachten das Ischiasphänomen zum Schwinden.

Das Melubrin linderte nicht die rheumatischen Schmerzen, welche nach einem Ikterus catarrhalis aufgetreten sind im **Fall 22**. Allerdings war hier die Melubrindosis nicht ausreichend: 0,5 gr pro die.

Unverändert blieben die Schmerzen in den Gliedern bei einem Patienten mit funktionellen Beschwerden trotz täglicher Melubrindosis von 6 gr, während 6 Tagen im **Fall 23;** ferner gingen die Kopfschmerzen und die nervösen Schmerzen in den Gliedern in folgenden Fällen von Hysterie nicht zurück: im **Fall 24**: Melubrindosis 6 gr pro die, 6 Tage; im **Fall 25**: Melubringabe nur 0,5 gr; im **Fall 26**: (Hysteria gravis) trotz täglicher Dosis von 2 gr, während 11 Tagen. Die Patientin schlief nur nach Darreichung von 1 gr Adalin und 15 Tropfen Mo., 1%, ein.

Ohne Wirkung war das Melubrin auch, zwar in kleinen täglichen Dosen von 0,5 gr:

Im **Fall 27** bei unbestimmten Knieschmerzen. Anwendungszeit: 11 Tage; im **Fall 28,** bei einer Meningitis tbc., wo die hartnäckigen Kopfschmerzen konstant blieben, während der Anwendungszeit des Melubrins: 2 Tage. Nicht beeinflusst durch das Melubrin waren die starken anhaltenden Kopfschmerzen bei 2 Fällen von chronischer Nephritis:

Im **Fall 29** bei einer mit Exitus letalis endenden Nephritis chronica parenchymatosa. Melubrindosis pro die: 3 gr. Anwendungszeit: 6 Tage.

Im **Fall 30** bei einer Nephritis chronica mit Vitium cordis. Melubrindosis während 24 Tagen 2 gr tägl. In diesem Fall sind 2 gr. Aspirin anfangs nutzlos; nach dem Versagen von Melubrin lindert Aspirin in der gleichen Dosis während 26 Tagen die Kopfschmerzen.

Hartnäckig bleiben die stechenden und zuckenden Gelenkschmerzen trotz Melubrindarreichung in 2 Fällen von Lues (**Fälle 31** und **32**) und in 1 Fall von Endocarditis mit Verdacht auf Endometritis gonorrhoica (**Fall 33**). Melubrindosis war in diesen Fällen 1—6 gr tägl.

Auf die neuralgischen Schmerzen bei einer hartnäckigen Trigemimus-Neuralgie waren tägliche Dosen von 1 gr, 2 Tage und 2 gr, 3 Tage ohne jeden Einfluss: die Schmerzen wurden eher schlimmer (**Fall 34**).

Bei lanzinierenden Schmerzen bei einer Tabes incip. im **Fall 35** hatte weder Melubrin noch Na. Sal. in täglichen Dosen von 2 gr Erfolg. Geringe Linderung der Schmerzen brachten tägliche Dosen von Na. jod., 1,0 im Verlauf von 5 Tagen. Restlos verschwanden die Schmerzen nach 10 Injectionen Hg. Sal., à 0,1 gr pro Injektion. Anwendungszeit des Melubrins: 4 Tage.

Von vorübergehendem Erfolg, wo später anscheinend Gewöhnung eintrat, indem die Schmerzen nach geringer Besserung trotz Fortsetzung der Medication wieder stärker wurden, war das Melubrin in folgenden 4 Fällen:

In **Fall 36**: bei einer Patientin mit Arthritis gonorrhoica. Die Patientin wurde, bevor die gonorrhoische Aetiologie festgestellt wurde als Rheumatismus, mit 4 gr Na. Sal. pro die 1 Tag und 8 gr Na. Sal., 5 Tage mit partiellem antineuralgischem Erfolg behandelt. Da die Gelenkschmerzen später immer stärker wurden, bekam die Patientin 4 gr Na. Sal. und 3 gr Atophan, ohne dabei Linderung der Schmerzen empfunden zu haben. Tägliche Dosen von 2 gr Melubrin während 6 Tagen waren von vorübergehendem antineuralgischem Erfolg. Da die Schmerzen auch trotz Darreichung von Melubrin immer stärker werden, so entsteht Verdacht auf Gonorrhoë. Stigmata gonorrhoica! Arthigonbehandlung bringt Heilung.

Im **Fall 37** gehen die Muskelschmerzen bei einem Patienten mit Vitium cordis auf Melubrindosis von 4 gr pro die während 14 Tagen zuerst zurück, werden nachher trotz gleicher Melubrindosis wieder stark; in diesem Fall linderte die Schmerzen Adalin 0,5 gr tägl. im Verlauf von 10 Tagen. Na. Sal. und Aspirin waren in Dosen von 2 und 4 gr therapeutisch wirksam, wurden aber wegen Brechreiz nach der Einnahme ausgesetzt.

Im **Fall 38** bei Lumbago und Ischias, wo unter 8 gr tägl., 4 Tage lang, die Bewegungsfähigkeit besser wurde, die rheumatischen Knötchen zurückgingen, das Ischiadicusphänomen verschwand und die Lendenmuskulatur nicht mehr druckempfindlich war, wo aber trotz Melubrin Rückenschmerzen auftraten. Na. Sal. 6 gr tägl. besserte die Rückenschmerzen während 10 Tagen so, dass der Patient als geheilt entlassen wurde.

Im **Fall 39** besserten tägliche intramuskuläre Injektionen von 1 ccm der 50% wässrigen Melubrinlösung während 8 Tagen und von 2 ccm derselben Lösung pro die im Verlauf von 4 Tagen die lanzinierenden Schmerzen bei einer fortgeschrittenen Tabikerin. Schon 15 Minuten nach der Einspritzung wurden die Schmerzen gelindert. Die Wirkungsdauer war aber kurz, ½—1 Stunde. Wegen Erfolglosigkeit bei weitern Gaben, sowie wegen brennender Schmerzen an der Einstichstelle wurde das Melubrin ausgesetzt. Adrenalin und Atophan, āā 1 Spritze hatten keinen Erfolg. Auf 2 ccm 4% Papaverinlösung haben die Schmerzen vorübergehend nachgelassen.

Von partiellem Erfolg war das Melubrin in 3 Fällen mit rheumatischen Schmerzen (**Fälle 40, 41** und **42**), in 1 Fall mit nervösen Beschwerden (**Fall 43**), in 1 Fall mit Ischiasschmerzen (**Fall 44**), in 1 Fall mit neuralgischen Schmerzen (**Fall 45**) und in 1 Fall mit Beinschmerzen bei Adipositas dolorosa (**Fall 46**).

Im **Fall 40** (Bronchitis und Rheumatismus muscularis) waren Na. Sal. 4 gr tägl., 1 Tag und 6 gr tägl., 4 Tage, erfolglos. Die rheumatischen Muskelschmerzen gingen zum Teil zurück auf 3 gr Melubrin tägl. während 15 Tagen.

Im **Fall 41** (Muskel- und periarticulärer Rheumatismus) wurden 6 gr Na. Sal. tägl., 3 Tage und 4 gr tägl., 2 Tage, Aspirin 4 gr ohne antineuralgische Wirkung gegeben. Dabei wurden beide Mittel schlecht vertragen. Tägliche Dosen von 3 gr Melubrin während 12 Tagen linderten die Schmerzen nur gering. Ohne Erfolg in diesem Fall war auch Antipyrin 4 gr tägl., 7 Tage und 3 gr tägl. 15 Tage. 0,6 Pyramidon tägl., 3 Tage linderte die Schmerzen auch nur gering.

Im **Fall 42** (Erysipelas faciei), wo trotz Darreichung von 8 gr Na. Sal. pro die, 11 Tage lang, Schulterschmerzen auftraten. Nach täglichen Gaben von 3 gr Melubrin während 7 Tagen wurden die Schulterschmerzen geringer.

Im **Fall 43** (nervöse Beschwerden und Thrombophlebitis) wurden die Druckempfindlichkeit der Lendenmuskulatur und die spontanen Schmerzen an circumscripten Stellen, sowie die druckempfindlichen Knötchen in beiden

Mm. Gastocnemii durch Aspiringaben von 4 gr tägl., 4 Tage und 1 gr tägl., 1 Tag, nicht beeinflusst. 4 gr Melubrin tägl., 2 Tage, bessern die Schmerzen, bringen sie aber nicht zum Schwinden.

Im **Fall 44** (Ischias) wurden die Ischiasschmerzen geringer nach Darreichung von 8 gr Melubrin pro die während 9 Tagen. Na. Sal. 6 gr tägl., 4 Tage, war ohne Erfolg.

Im **Fall 45** (Intercostalneuralgie) waren die neuralgischen Schmerzen bedeutend geringer geworden nach Melubringaben von 3 gr pro die, 1 Tag und 2 gr tägl., 16 Tage.

Im **Fall 46** (Adipositas dolorosa) besserten Antipyrindosen von 4 gr pro die während 26 Tagen die Schmerzen und die Druckempfindlichkeit in den Beinen bedeutend, aber vorübergehend. Auf 3 gr Melubrin tägl., 3 Tage lang, gingen die Schmerzen etwas zurück.

Von bedeutendem antineuralgischem Erfolg, so dass die Schmerzen nur noch in geringem Grade nach Aussetzung der Melubrindarreichung blieben, war das Melubrin in 2 Fällen von Ischias **(Fälle 47** und **48)** in 1 Fall von Tbc. pulmonum mit Kopfschmerzen **(Fall 49)**, in 1 Fall von Herpes Zoster mit Schmerzen im Bereich der Mamma **(Fall 50)**, in 1 Fall von Lumbago **(Fall 51)**, in 1 Fall mit fraglicher Gonitis tbc. **(Fall 52)**, in 1 Fall mit neuralgischen Schmerzen bei einer Pneumonia crouposa atypica und Pleuritis diaphragmatica acuta **(Fall 53)**, in 1 Fall von Tbc. pulmonum mit Druckempfindlichkeit der Crista und Spina post. ilei **(Fall 54)**.

Im **Fall 47** (Ischias chronica und Arthritis d. Articulatio sacroiliaca) gehen die Ischias- und Gelenkschmerzen auf 3 gr Aspirin tägl., 7 Tage lang, nicht zurück. Diese Schmerzen und die bestehende Druckempfindlichkeit der Articulatio sacroiliaca sind langsam auf tägliche Melubrindosen von 4 gr während 21 Tagen gewichen. Patient wurde beschwerdenfrei entlassen.

Im **Fall 48** (Ischias duplex) hatte Patient beim Austritt nur geringe Druckempfindlichkeit in der Glutaealmuskulatur. Melubrindosis während 10 Tagen 3 gr pro die.

Im **Fall 49** (Tbc. pulmonum et intestini) hatte Aspirin 1 gr tägl., 3 Tage und 3 gr tägl, 4 Tage keine Wirkung auf die anhaltenden Kopfschmerzen. Melubringaben von 1 gr pro die während 26 Tagen und 2 gr pro die, 1 Tag, bringen die Kopfschmerzen fast restlos zum Schwinden. Dabei war der antineuralgische Erfolg schon nach wenigen Tagen deutlich.

Im **Fall 50** (Herpes Zoster) waren Na. Sal. 4 gr tägl. und 6 gr tägl., je 1 Tag, sowie Antipyrin 4 gr tägl., 2 Tage und 2 gr tägl., 1 Tag von vorübergehendem geringem antineuralgischem Erfolg. Nach Melubrindarreichung von 4 gr pro die während 3 Tagen konnte Patient mit nur noch geringen Schmerzen und Rötung unterhalb der Mamma entlassen werden.

Im **Fall 51** (Lumbago) verschwanden die Muskelschmerzen fast ganz auf tägliche Dosen von 3 gr Melubrin während 23 Tagen.

Im **Fall 52** (Gastritis, fragliche Gonitis tbc. rechts) wurde 7 Tage 5 gr Na. Sal. tägl. ohne Erfolg gegeben. Melubrin 1 gr tägl., 2 Tage und 6 gr tägl., 4 Tage linderte bedeutend die Gelenkschmerzen. Um die letzteren intensiver zu bekämpfen, wurde in diesem Fall eine Spritze der 50% wässrigen Melubrinlösung intramusculär injiziert. Wegen brennender Schmerzen an der Einstichstelle wurde Melubrin wieder per os gegeben: 6 gr tägl., 4 Tage; die Gelenkschmerzen im rechten Knie sind bedeutend gelindert. Nach Wiedereintritt aus der chirurgischen Abteilung, wohin der Patient wegen eines Tumors in der Regio inguinalis verlegt wurde, hatte Patient heftige Schmerzen in Hüft- und Kniegelenken. Nach Melubringaben von 6 gr tägl. während 30 Tagen konnte der Patient fast beschwerdenfrei entlassen werden.

Im **Fall 53** (Pneumonia crouposa atypica und Pleuritis diaphragmatica acuta sowie Laryngitis acuta) besserten sich die pleuritischen Schmerzen auf tägliche Dosen von 5 gr Na. Sal. während 6 Tagen. Trotz Na. Sal. traten heftige Schmerzen in beiden Schultern, besonders rechts, auf, welche bei Bewegung der obern Extremität bis in die Hand ausstrahlten. Sie gingen bedeutend zurück auf 4 gr Melubrin pro die im Verlauf von 3 Tagen.

Im **Fall 54** (Tbc. pulm. mit Druckempfindlichkeit der Crista iliaca und der Spina iliaca post, sowie mit Ischias des rechten Beines) wurde die Druckempfindlichkeit nach täglichen Dosen von 3 gr Aspirin während 9 Tagen und 2 gr während 4 Tagen geringer; das Ischiasphänomen blieb aber unverändert. Ohne Erfolg war auch Na. Sal. 8 gr und 4 gr tägl., je 1 Tag. Melubrin 4 gr tägl., 3 Tage lang besserte bedeutend die Ischiasschmerzen und die Druckempfindlichkeit des N. Ischiadicus. Wegen Übelkeit und Brechreiz nach der Einnahme des Mittels wurde das Melubrin ausgesetzt.

Vollständigen Erfolg, so dass die Schmerzen restlos zurückgingen, hatte das Melubrin in folgenden Fällen:

In 1 Fall mit rheumatischen Schmerzen bei polyarthritischen Residuen **(Fall 55)**, in 1 Fall mit Muskelschmerzen bei einer Lumbago **(Fall 56)**, in 2 Fällen mit pleuritischen Schmerzen bei einer Pleuritis sicca und Lungentbc. **(Fälle 57 und 58)**.

Im **Fall 55** brachten tägliche Melubrindosen von 3 gr im Verlauf von 5 Tagen die vorhanden gewesenen Gelenkschmerzen restlos zum Schwinden.

Im **Fall 56** gingen die Lumbagoschmerzen vollständig zurück auf 5 gr pro die Melubrin während 10 Tagen. Im **Fall 57** verschwanden die pleuritischen Schmerzen auf tägliche Melubrindosen von 5 gr während 6 Tagen und 2 gr während 17 Tagen.

Im **Fall 58** (Tbc. pum.) wurde der Patient von den pleuritischen Schmerzen nach Melubrindarreichung von 3 gr und 2 gr pro die, je 2 Tage, vollständig frei.

Wie aus dem Mitgeteilten zu ersehen ist, war in 3 Fällen (15, 19 und 35), wo Melubrin versagt hat, auch Na. Sal. ohne Erfolg. Es handelte sich in diesen Fällen um hartnäckige rheumatische Muskelschmerzen (Fall 15), welche auf 2 gr Salipyrin pro die trotz längerer Anwendungszeit: 26 Tage, unverändert blieben und nur nach längerer Anwendungszeit von Pyramidon, 0,9 pro die, etwas geringer wurden; um langwierige Ischiasschmerzen (Fall 19), welche etwas geringer wurden auf 2 und 4 gr Aspirin, und um lanzinierende tabische Schmerzen (Fall 35), wo Hg.-Therapie Heilung der Schmerzen brachte. Die Dosen waren im Fall 15: Na. Sal. 3 gr tägl., Melubrin 6—8 gr tägl.; im Fall 19 Na. Sal. 4 gr pro die, Melubrin 2—4 gr tägl.; im Fall 35 waren die Dosen von Na. Sal. und Melubrin gleich: 2—4 gr pro die. Die Anwendungszeit war im Fall 15 bei Na. Sal. 1 Tag, bei Melubrin 16 Tage; im Fall 19 bei Melubrin 5 Tage, bei Na. Sal. 1 Tag; die Anwendungszeit von Na. Sal. und Melubrin war je 1 Tag. im Fall 35.

In 2 Fällen war ausser Melubrin auch Aspirin erfolglos. In 1 Fall (16) gingen die hartnäckigen akuten Muskelschmerzen weder auf 2—3 gr Melubrin tägl., noch auf Aspirin 2 gr pro die, noch auf 1 gr Chinin pro die, noch auf 1,5 gr Pyramidon tägl. zurück. In dem andern (18) gingen die chronischen Muskelschmerzen weder auf 3 gr Melubrin pro die, noch auf die gleiche tägliche Aspirindosis zurück. In diesem Fall war die Anwendungszeit des Aspirins 26 Tage, des Melubrins nur 4 Tage. In 1 Fall (30) war Aspirin in täglicher Dosis von 2 gr anfangs nutzlos, nach längerer Anwendungszeit (24 Tage) jedoch antineuralgisch auf die Kopfschmerzen wirksam. Melubrin in gleicher Dosis versagte in diesem Fall trotz längerer Anwendungszeit (29 Tage). In einem andern Fall (21) waren 5 und 6 gr Aspirin wirksamer als 3 gr Melubrin.

In den Fällen, wo die positive Wirkung des Melubrins im antineuralgischen Sinne zu konstatieren war, zeigten sich in einem Fall (37) 4 gr Aspirin und 2 gr Na. Sal. zwar antineuralgisch wirksam, aber unbekömmlich, weshalb sie ausgesetzt wurden. In einem zweiten Fall (41) waren Na. Sal. und Aspirin weder bekömmlich noch wirksam. Im Fall 37 waren die Aspirin- und Melubrindosen pro die gleich: 4 gr[2]); im Fall 41 waren die Aspirin- und Na. Sal.-Dosen pro die grösser als die tägliche Dosis des Melubrins (6—4 gr Na. Sal. tägl., 4 gr Aspirin tägl. und nur 3 gr Melubrin pro die). In diesem letzten Fall waren von gleicher partieller antineuralgischer Wirkung, wie 3 gr Melubrin tägl., 0,6 Pyramidon pro die. Antipyrin in täglicher Dosis von 3—4 gr versagte trotz längerer Anwendungszeit (22 Tage). In einem dritten Fall (38), wo trotz 8 gr Melubrin ein Rezidiv eintrat, wurde das letztere durch 6 gr Na. Sal. gelindert. In einem Fall mit Kopfschmerzen bei einer tuberkulösen Pat. (49) war Aspirin 1—3 gr pro die erfolglos. Melubrin 1—2 gr tägl. brachte langsam, aber deutlich die Kopfschmerzen zum Schwinden. Schwächer als Antipyrin in gleichen Dosen pro die (4 gr) war das Melubrin in einem

[2]) Die Na. Sal.-Dosis tägl. kleiner: 2 gr.

Fall von Adipositas dolorosa wirksam. Stärker als Aspirin war das Melubrin im Fall 43 bei nervösen Beschwerden; die tägliche Dosis beider Mittel war gleich: 4 gr. Auch im Fall 47 in etwas grösserer Dosis als Aspirin (Melubrindosis 4 gr, die des Aspirins 3 gr) war Melubrin antineuralgisch wirksamer; allerdings war die Anwendungszeit des Melubrins hier grösser (21 Tage) als die des Aspirins (7 Tage). In einem Fall von Ischias (44) war Na. Sal. 6 gr tägl. erfolglos, 8 gr Melubrin tägl. von partiellem Erfolg. Die Anwendungszeit des Melubrins war in diesem Fall 9 Tage, die des Na. Sal. nur 4 Tage. In einem Fall (42) von Erysipelas faciei gingen die neuralgischen Schulterschmerzen auf 3 gr Melubrin tägl. in 7 Tagen zurück, während 8 gr Na. Sal. pro die 11 Tage lang das Auftreten der Schmerzen nicht verhindern konnte. In einem Fall von Herpes Zoster (50) wirkten antineuralgisch vorübergehend Na. Sal. 4—6 gr tägl., Antipyrin 2—4 gr pro die. Bedeutende Besserung der neuralgischen Schmerzen trat auf tägliche Gaben von 4 gr Melubrin ein. In einem Fall von Gonitis tbc.? dextra (52) trat Besserung der Gelenkschmerzen ein auf tägliche Melubrindosis von 6 gr während 4 Tagen, während 5 gr Na. Sal. 7 Tage lang pro die erfolglos blieben. In einem andern Fall (53) traten trotz Darreichung von 5 gr Na. Sal. tägl. heftige Schulterschmerzen auf, welche rasch auf 4 gr Melubrin tägl. verschwanden. In einem Fall (54) blieb das Ischiasphänomen auf Na. Sal. 4—8 gr tägl., je 1 Tag und Aspirin 2—3 gr, 13 Tage, täglich hartnäckig bestehen. 4 gr Melubrin pro die besserten in 3 Tagen bedeutend den Befund. Die Gelenk- und Ischiasschmerzen gingen auf 4 gr Melubrin pro die während 21 Tagen zurück im Fall 47. Aspirin 3 gr tägl. während 7 Tagen hatte hier keinen Erfolg. In einem Fall (36) wurden die gonorrhoischen Gelenkschmerzen geringer auf 2 gr Melubrin tägl. Na. Sal. 4—8 gr tägl. und 3 gr Atophan wirkten antineuralgisch geringer. In einem Fall (39) trat anscheinende Gewöhnung an die intramuskulären Injektionen ein. Papaverin, Adrenalin, Atophan waren in diesem Fall weniger wirksam als Melubrin.

Wenn die verschiedene Schwere der Fälle, die ungleiche individuelle Reaktion, die verschiedene Dosierung der Arzneimittel, der naheliegende Gedanke an eine langsame spontane Besserung in den Fällen, wo die Anwendungszeit des Melubrins und der anderen Mittel länger war als 4—5 Tage, einen absoluten mathematischen Vergleich in unseren in Betracht kommenden Fällen von vorneherein schwierig, ja sogar unmöglich machen, so lässt sich doch feststellen, da das Melubrin in manchen Fällen nach dem Versagen anderer Mittel angewandt wurde, dass das neue Mittel in manchen Fällen antineuralgisch wirksamer als das salicylsaure Natron und das Antipyrin in gleichen Dosen war. In einzelnen Fällen erwiesen sich dem Melubrin als gleichwertig im antineuralgischen Sinne das Aspirin in gleichen Dosen und das Pyramidon in entsprechend kleinern täglichen Dosen. Ein Vergleich mit den andern Mitteln ist wegen der kleinen Zahl der Fälle (1 Fall) unmöglich.

Das Melubrin, welches sich in den bisher betrachteten Fällen (die später zu betrachtenden Fälle bestätigen die Ausführung) bekömmlicher als das Aspirin und das Na. Sal. gezeigt hat (abgesehen von dem schlechten Geschmack, vergl. o.), ist als gutes antineuralgisches Mittel anzusehen.

Der teuere Preis des Melubrins, welcher seine weitgehende Anwendung in der alltäglichen Praxis schwierig macht, zwingt uns, das neue Mittel nur dort anzuwenden, wo wegen Unbekömmlichkeit die Salicylpräparate ausgesetzt werden müssen, wo anscheinende Gewöhnung an ein anderes Antineuralgicum eintritt, wo die Salicylpräparate oder andere Antineuralgica versagen.

II. Das Melubrin als Antirheumaticum.

Als Antirheumaticum wurde das Melubrin in 58 Fällen angewandt. Es sind Fälle 1) von akutem, = 2)

subakutem = oder subchronischem = und 3) einfachem = oder deformierendem chronischem Gelenkrheumatismus. Die Fälle von Gruppe 2 und 3 werde ich gemeinsam unter: „Die chronischen Formen des Gelenkrheumatismus" besprechen.

Bei der Betrachtung der Wirkung eines therapeutischen Mittels ist nicht zu vergessen, dass man seine Wirksamkeit anders zu bewerten hat bei dem mehr beeinflussbaren akuten Gelenkrheumatismus als bei den chronischen Fällen des G.-R., wo unter Umständen jede Beeinflussung unmöglich ist.

a) Melubrinwirkung bei akutem Gelenkrheumatismus.

Das Melubrin wurde in 31 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus angewandt. In 6 Fällen lassen unsichere Angaben den therapeutischen Effekt des Melubrins mit Bestimmtheit nicht erkennen.

Bei der Beurteilung der Melubrinwirkung stossen wir auf die gleichen Schwierigkeiten wie bei allen therapeutischen Versuchen, indem man oft nicht weiss, ob eine Besserung auf das Mittel oder auf den spontanen Verlauf der Krankheit zurückzuführen ist.

Immerhin ist der akute Gelenkrheumatismus eine Krankheit, die auf gewisse Mittel spezifisch reagiert und bei der die Wirkung derselben so rasch eintritt, dass man die Arzneiwirkung gut erkennen kann.

Wir haben also den doppelten Vorteil, die Wirksamkeit eines neuen Mittels verhältnismässig leicht prüfen und mit der eines bekannten Mittels vergleichen zu können. Freilich können uns dabei Fehler vorgekommen sein, indem wir gelegentlich spontane Besserung auf die Wirkung eines Mittels bezogen haben; doch können die Fehler nicht erheblich sein, wie aus den Krankengeschichten hervorgeht.

In den in Betracht kommenden Fällen des akuten Gelenkrheumatismus war das Melubrin in 8 Fällen imstande, den Krankheitsprozess zum Stehen zu bringen; in 5 Fällen linderte es bedeutend die Beschwerden; in

3 Fällen entfaltete es eine partielle, in 4 Fällen eine partielle, doch nur vorübergehende Wirkung und in 5 Fällen war das Melubrin erfolglos.

In den Fällen, wo das Melubrin eine spezifische antirheumatische Wirkung entfaltete, indem es die Beschwerden bedeutend linderte oder zum Schwinden brachte, ist die Art der Wirkung eine ganz verschiedene. So sehen wir das Melubrin in einigen Fällen (76, 79 und 83) eine stärkere antineuralgische als antipyretische Wirkung entfalten: im Fall 80 dagegen ist die antipyretische Wirkung stärker: die Schmerzen sind erst am 4. Tage verschwunden, noch später schwindet die Schwellung, während die Temperatur schon am 2. Tag nach der Darreichung des Mittels zur Norm herabgesunken ist. In den meisten Fällen tritt die starke antineuralgische Wirkung des Melubrins hervor: die Schmerzen schwinden rasch und prompt; in einigen Fällen, welche ich beobachten konnte, tritt die Wirkung schon nach der Darreichung von 1 gr Melubrin auf. Nur in einem Fall (77) wechselten die Schmerzen: sie waren auf Darreichung von 4 gr Melubrin bald gering, bald wieder stärker. Allerdings hat man hier die tägliche Dosis nicht erhöht. In einem andern Fall (83) rezidivierten die Schmerzen auf 8 gr Melubrin pro die im Anfang der Krankheit, verschwanden aber auf die gleiche tägliche Dosis am Schluss der Krankheit.

Die angewandte Dosis war bis 8 gr tägl., aber die Schmerzen verschwanden schon in der Hälfte der Fälle (76, 79, 80, 81, 86 und 87) nach Melubrindosen von 1,5 bis 3 gr pro die.

Die Gelenkschwellungen gehen auf das Melubrin prompt und rasch zurück nach Darreichung von grössern Dosen, 6—8 gr pro die, nach kleinern Dosen schwinden sie langsamer.

In einigen Fällen entfaltet das Melubrin eine stärkere antipyretische Wirkung: so geht die Temperatur auf 2 gr Melubrin um 1,3° herab im Fall 76, auf 8 gr tägl. während 2 Tagen um 1,2° herunter im Fall 84; auf 4 gr

Melubrin geht die Temperatur im Fall 77 um 0,8° herab; im Fall 87 ist die Temperatur nach Darreichung von 1,5 gr um 1,3° herab; im Fall 88 geht die Temperatur nach Darreichung von 4 gr Melubrin tägl. während 2 Tagen um 1,5° herab. In diesem Fall folgt schöner lytischer Abfall der Temperatur um 1,0° während 3 Tagen nach Anwendung der gleichen täglichen Dosis. Im Fall 86 geht die Temperatur um 1,6° herab während 2 Tagen auf 1,5 gr des Mittels tägl.

In den meisten Fällen des acuten Gelenkrheumatismus ist die antipyretische Wirkung ziemlich schwach: das Mittel ist nicht imstande, rasch den fieberhaften, hartnäckigen Prozess zum Stehen zu bringen. In einem und demselben Fall zeigt das Melubrin eine verschiedene antipyretische Wirkung: so geht z. B. die Temperatur auf die ersten 1,5 gr Melubrin im Fall 87 um 1,3° herab, nach weiterer Darreichung der gleichen Dosis während 5 Tagen geht die Temperatur nur um 0,9° herab. Diese verschiedene Wirksamkeit, welche keine spezifische Eigenschaft des Melubrins ist, da sie allen Antipyreticis eigen ist, erklärt sich vielleicht durch die ungleiche Intensität des fieberhaften Prozesses: so sehen wir stark febrile Temperaturen spontan oder auf kleine Dosen eines Antipyreticums zur Norm sinken, während oft nur leicht subfebrile Temperaturen ziemlich hartnäckig gegen verschiedene Mittel in verschiedener Dosierung sich verhalten.

In den 7 Fällen, wo die Wirksamkeit des Melubrins nur eine unvollständige war, entfaltete das Mittel eine stärkere antipyretische als antineuralgische Wirkung in 2 Fällen (72 und 69), eine stärkere antineuralgische als antipyretische in 3 Fällen (73, 74 und 75), in 2 Fällen (71 und 89) eine schwache antipyretische und antineuralgische Wirkung. Die tägliche Dosis war in diesen Fällen meistens 4 gr.

Da die Salicylpräparate ein gutes Mittel gegen den akuten Gelenkrheumatismus darstellen und als Ersatz dafür, wie in der Einleitung erwähnt wurde, nur eine Sub-

stanz in Frage kommen kann, die besondere Vorteile vor denselben besitzt, wurden die Versuche mit Melubrin so angestellt, dass das Melubrin in der Regel nur dann verabreicht wurde, wenn die Salicylpräparate nicht vertragen wurden oder keine genügende Wirksamkeit entfalteten. Dabei kommt die Beeinflussung des akuten Gelenkrheumatismus durch das Melubrin nicht voll zur Geltung, und wir müssen zugeben, dass vielleicht manche Fälle, die mit Na. Sal. behandelt wurden, auch mit Melubrin geheilt worden wären. Auf der andern Seite ist zu berücksichtigen, dass die Fälle, in denen etwa die Salicylpräparate wirksamer gewesen wären als Melubrin, bei dieser Reihenfolge der Anwendung nicht erkannt werden können, weil ja bei guter Wirkung des salicylsauren Natrons Melubrin nicht mehr gegeben wurde. Aber der Wert des neuen Mittels soll eben darin bestehen, dass es in den Fällen angewandt werden kann, in denen die Salicylpräparate, die ja schon wegen ihres billigen Preises ihre Vorzugsstellung behaupten werden, nicht gegeben werden können. Um diese Frage zu prüfen, sind unsere Versuche geeigneter als die bisher veröffentlichten Arbeiten.

Es ist längst bekannt, dass es Fälle gibt, die gegen Salicylsäure refraktär sind und durch Antipyrin günstig beeinflusst werden. Es war deshalb notwendig, auch die Wirksamkeit des Antipyrins mit der des Melubrins zu vergleichen. Auch das Atophan, das gelegentlich bei akutem Gelenkrheumatismus wirksam ist, musste in den Kreis der vergleichenden Untersuchungen gezogen werden.

Beim Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Antirheumatica mit der des Melubrins begegnen wir manchmal Schwierigkeiten, die unsere Ausführungen unsicher machen. Es sind das die verschiedenen Entzündungsstadien des krankhaften Prozesses, die ungleiche Dosierung und Anwendungszeit der in Betracht kommenden Arzneimittel. Immerhin gelingt es in den meisten Fällen, die richtigen Schlüsse zu ziehen.

In den Fällen, wo das Melubrin in verschiedener Dosierung, 3—8 gr pro die, erfolglos war, entfalteten auch Atophan und Na. Sal. keine Wirkung in einem Fall (66), wo der Patient kurz nach Aussetzung der Mittel an Herzdegeneration und chronsicher Bronchitis starb. In den übrigen Fällen linderte das Atophan in täglicher Dosis von 1,5—3 gr die Schmerzen bedeutend in 3 Fällen, gering in 1 Fall. In 3 Fällen war es auch von guter antipyretischer Wirkung, in 1 Fall bei längerer Anwendung (25 Tage) versagte das Atophan in täglicher Dosis von 1,5 gr antipyretisch, in 1 Fall blieb auch die Schwellung bestehen. In 2 Fällen (65 und 67) war Na. Sal. in täglichen Dosen von 4 und 8 gr von partieller antineuralgischer Wirkung, in 3 Fällen (67, 68 und 70) von partieller antipyretischer Wirkung in Dosen von 2 und 8 gr; in 2 Fällen (67 und 68) war die Kombination von 5 gr Na. Sal. + 1 gr Salipyrin tägl. sowie 4 gr Antipyrin tägl. erfolglos.

In den 3 Fällen, wo das Atophan in kleinen täglichen Dosen von 1,5—3 gr wirksamer als grosse (bis 8 gr) tägliche Dosen von Na. Sal. und Melubrin erscheint, ist seine Anwendungszeit so lang (20—25 Tagen), dass der Gedanke an eine spontane Besserung naheliegt. Deutlich geht aber seine Überlegenheit gegenüber dem Na. Sal., welches hier gleich erfolglos wie Melubrin in grossen Dosen (8 gr tägl.), im Fall 68 hervor, wo nach Aussetzen von Atophan (3 gr tägl.) und nach Darreichung von 2 und 4 gr Na. Sal. Patient vermehrte Schmerzen bekam.

In den Fällen, wo Melubrin eine schwache spezifische Wirkung entfaltete, ist in Anbetracht der verschiedenen Entzündungsstadien, des öftern Versagens aller angewandter Mittel, eine gleiche antipyretische Wirkung des Melubrins, Aspirins, Na. Sal., Atophans in gleichen Dosen anzunehmen; als Antipyreticum ist hier das Melubrin dem Pyramidon gleichwertig (in entsprechend grössern Dosen).

In antineuralgischer Hinsicht war das Melubrin in diesen 7 Fällen annähernd gleich dem Na. Sal., Atophan,

Salipyrin und Aspirin in gleichen Dosen, dem Pyramidon in grössern Dosen. Die Wirkung aller Mittel ist hier selbstverständlich gering. In annähernd gleichen Dosen (3—4 gr) scheint uns das Melubrin antineuralgisch etwas stärker als Antipyrin zu sein.

In den Fällen, wo Melubrin einen bedeutenden therapeutischen Erfolg zeigte, war seine antineuralgische Wirkung in Dosen von 4 gr tägl. stärker als 8 gr Na. Sal. in 1 Fall (76); in 1 Fall (78) ist es in gleicher täglicher Dosis (6 gr) antineuralgisch stärker; in einem andern Fall (79) war das Melubrin schon in Dosen von 2—3 gr tägl. antineuralgisch wirksamer als 10 gr Na. Sal. tägl. oder 4 gr Aspirin pro die; in 1 Fall (88) sind 4 gr Melubrin antineuralgisch etwas stärker als 7 gr Na. Sal. In 1 Fall (77) sind 2 gr Atophan annähernd von gleicher antineuralgischer Wirkung wie 1,5 gr Melubrin.

In antipyretischer Hinsicht war das Melubrin in den wenigen Fällen, wo ein Vergleich möglich war, in annähernd gleichen Dosen gleich dem Na. Sal. und Aspirin. Jedenfalls muss diese Wirkung als eine mässige bezeichnet werden.

In den Fällen, wo Melubrin Beschwerdefreiheit brachte, war die antineuralgische Wirkung des Mittels in täglicher Dosis von 2—8 gr stärker als diejenige des Na. Sal. in Dosis von 4—8 gr tägl. in 3 Fällen (80, 83 und 84): anhaltende Darreichung von Na. Sal. in den angeführten Dosen waren in diesen Fällen nutzlos oder nur von geringer Wirkung; die Melubrindosen dagegen wirkten hier rasch und prompt: im Fall 80, z. B., verschwanden schon die Gelenkschmerzen am 4. Tage nach der Darreichung von kleinen Melubrindosen (2 gr pro die).

In einem Fall (85) waren tägliche Dosen von 2—6 gr Na. Sal. von guter antineuralgischer Wirkung, mussten aber wegen Auftreten von Ohrensausen und Magenbrennen nach der Einnahme des Mittels ausgesetzt werden; 4—6 gr Melubrin pro die sind hier von guter antineuralgischer Wirkung und frei von Nebenerscheinungen.

Die antipyretische Wirkung des Melubrins ist in den Fällen, wo Na. Sal. und Melubrin gegeben worden sind, eher schwächer als die des Na. Sal. Ein Vergleich ist hier beinahe unmöglich. In 1 Fall (86) ist 1,5 gr Melubrin antineuralgisch schwächer als 3—4 gr Na. Sal.

In den Fällen, wo ausser Melubrin auch Aspirin dargereicht wurde, war die antineuralgische Wirkung des Mittels in der Dosis von 3 gr stärker als 3—4 gr Aspirin im Fall 81; im Fall 82 sind 2 gr Aspirin antineuralgisch schwächer als 3 gr Melubrin; im Fall 87 tritt trotz 2 gr Aspirin täglich Schwellung des linken Fusses auf, welche auf kleinere Melubrindosis (1 gr) rasch schwindet. Im Fall 84 sind tägliche Melubrindosen von 5 gr antineuralgisch stärker wirksam als 3 gr Aspirin; im Fall 83 waren 8 gr Melubrin stärker als 4 gr Aspirin. In diesem Fall entfalten 3 mal 0,3 gr Pyramidon keine antineuralgische Wirkung, im Fall 84 ist 1 gr Salipyrin erfolglos.

Aus dem oben Besprochenen geht die deutliche spezifische Wirkung des Melubrins bei der Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus hervor.

In antineuralgischer Hinsicht ist das Melubrin in den meisten unserer Fälle von akutem Gelenkrheumatismus in den gleichen Dosen dem Na. Sal. überlegen; in den Fällen, wo es gleich wirkt, ist das Melubrin weit bekömmlicher als Na. Sal.

Als Antipyreticum ist das neue Mittel beim akuten Gelenkrheumatismus annähernd gleich dem Na. Sal., in einigen Fällen entfaltet es eine langsamere und daher entsprechend schwächere Wirkung. Jedenfalls muss es in den Fällen von akuten Gelenkrheumatismus als mässiges Antipyreticum betrachtet werden: das Melubrin entfaltet eine starke Wirkung bei wenig hartnäckigen Temperaturen, wie wir es früher hervorgehoben haben, ist aber nicht imstande, hartnäckigere Temperaturen herabzudrücken.

Ein sicherer Vergleich mit dem Aspirin ist in unsern Fällen von akutem Gelenkrheumatismus nicht möglich.

Dem Atophan in gleicher Dosierung (in unsern Fällen 3—4 gr tägl.) ist das Melubrin beim akuten Gelenkrheumatismus als Antirheumaticum gleichwertig.

Stärker in antineuralgischer Wirkung in gleichen Dosen (3—4 gr) ist das Melubrin dem Antipyrin gegenüber beim akuten Gelenkrheumatismus.

Dem Pyramidon[3]) in entsprechend grössern Dosen (3—4 gr) ist das Melubrin in antipyretischer und antineuralgischer Hinsicht beim akuten Gelenkrheumatismus gleichwertig. Man darf aber nicht das Pyramidon als gleichwertiges Antineuralgicum betrachten, denn darüber geben unsere Krankengeschichten keinen Aufschluss.

Wir haben somit in dem Melubrin ein gutes neues Antirheumaticum, welches mit Erfolg überall (Versager gibt es bei jedem Mittel, auch war in unseren Fällen beim Versagen des Melubrins die Anwendungszeit sehr kurz: 2—6 Tage) bei dem akuten Gelenkrheumatismus angewandt werden kann. Der Wert des neuen Mittels wird aber einerseits durch seine grössere Bekömmlichkeit im Vergleich zu den billigen Salicylpräparaten, anderseits durch die in vielen Fällen auftretende stärkere antineuralgische Wirksamkeit gesteigert. Damit ist seine Indikation bei der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus gegeben:

Das Melubrin ist anzuwenden in allen Fällen, wo die Salicylpräparate (vorwiegend Na. Sal.) unbekömmlich sind, wo sie ungenügend wirksam, d. h. schwache oder nur einseitige Wirkung zeigen, oder sogar erfolglos sind, ferner, wo das Antipyrin antineuralgisch versagt.

In den Fällen, wo Na. Sal. zuerst versagt und das

---

[3]) Pyramindondosis in unseren Fällen war 0,9—1,2 gr.

Melubrin nur partiell wirkt, tut man gut, wieder Na. Sal. zu geben, welches, wie z. B. der Fall 89 zeigt, später wirksam werden kann.

In den andern Fällen mit partieller Wirksamkeit des Melubrins, wo der Arzt wegen vermehrter Klagen sehr empfindlicher Patienten zum Arzneiwechsel gezwungen ist, ist Atophan in Dosen von 1,5—4 gr pro die zu geben.

In einigen unserer Fälle traten trotz Darreichung von grössern Melubrindosen Rezidive auf. Das Mittel wurde in diesen Fällen wegen vermehrter Klagen der Patienten ausgesetzt. Aus dem Fall 76 geht aber deutlich hervor, dass man möglichst anhaltend grosse Dosen geben muss, um einem schleichenden Rezidiv nicht allzu freie Bahn zu gewähren.

In einem andern Fall (83) sind anfangs tägliche Dosen von 8 gr Melubrin während 7 Tagen ohne bedeutenden Erfolg gegeben worden; das Mittel wurde ausgesetzt, durch grosse Dosen Na. Sal. und Aspirin ohne Erfolg ersetzt. Hierauf erneute Darreichung von Melubrin in grossen Dosen (8 gr tägl.): die Schmerzen verschwanden schon am 4. Tage; nach 22 Tagen war vollständige Heilung eingetreten.

Es scheint uns daher nicht ohne Nutzen, nochmals mit anderen Autoren (Loening etc.) zu betonen:

1. Nicht allzu rasch ein Versagen des Melubrins anzunehmen;

2. Möglichst anhaltend grosse Dosen zu geben, um einem schleichenden Rezidiv zuvorzukommen; nach dem erzielten therapeutischen Erfolg die gleichen täglichen Dosen während 10—14 Tagen weiter zu geben, um dem errungenen therapeutischen Erfolg Festigkeit zu gewähren;

3. Beim Versagen von kleineren Dosen ist zweckmässig die tägliche Dosis zu erhöhen.

Was die Form der Applikation anbetrifft, so ist die intramuskuläre Injektion zweifellos sehr zu empfehlen.

Ob dieselbe überall besser als die orale Applikation wirkt, wie das in dem von mir beobachteten Fall 85 der Fall zu sein scheint, bedarf weiterer eingehender Untersuchungen.

Die wässerige 50% Melubrinlösung ist leicht herzustellen, und bei technisch einwandfreier Ausführung der Injektion dürfen wir ruhig Komplikationen ausschliessen.

b) Melubrinwirkung bei den chronischen Formen von Gelenkrheumatismus.

Wie wir in der Einleitung des Kapitels: „Das Melubrin als Antirheumaticum" hervorgehoben haben, werden wir von dem Melubrin keinen so grossen Erfolg bei seiner Anwendung gegen die chronischen Formen des Gelenkrheumatismus, wie bei den Fällen des akuten, erwarten dürfen. Wir werden uns bei diesem hartnäckigen Leiden begnügen müssen, wenn es eine Linderung der chronischen Beschwerden bringt. Sehr oft versagen hier die bis jetzt bekannten Antirheumatica und Antineuralgica, und es ist schon ein therapeutischer Fortschritt, wenn wir nur ein gleichwertiges Mittel besitzen.

Es ist deshalb von Interesse, die Wirksamkeit des Mittels festzustellen und mit derjenigen der bis jetzt bekannten Medikamente, welche bei den chronischen Formen des Gelenkrheumatismus angewandt werden, zu vergleichen.

Das Melubrin wurde in 9 Fällen von subakutem oder subchronischem Gelenkrheumatismus, in 14 Fällen von chronischem und in 4 Fällen von deformierendem Gelenkrheumatismus angewandt.

Betrachten wir zuerst die Fälle der Übergangsgruppe: des subchronischen Gelenkrheumatismus.

Von den vorliegenden Krankengeschichten sind 2 wegen unsichern Angaben ausser Betracht zu lassen. In 3 Fällen (90, 94 und 95) war das Melubrin trotz grösseren Dosen und längerer Anwendungszeit ohne schmerzstillende Wirkung. Im Fall 90 waren die täglichen Melubrindosen: 8 gr während 12 Tagen; im Fall 94 4 gr,

3 Tage, 5 und 8 gr je 1 Tag, 6 gr, 7 Tage; im Fall 95 4 gr tägl. während 18 Tagen.

Von partieller antineuralgischer Wirksamkeit war das Melubrin in 1 Fall (93), wo die Gelenkschmerzen auf 6 gr des Mittels tägl. während 10 Tagen etwas geringer wurden.

Bedeutende schmerzstillende Wirkung entfaltete das Mittel in 3 Fällen (91, 92 und 96). So gingen in 1 Fall (91) nach Melubrindarreichung von 4 gr pro die, 1 Tag und 3 gr tägl. im Verlauf von 9 Tagen die heftigen Gelenkschmerzen schon am 5. Tage zurück, und Patient spürte nur noch geringe Schmerzen beim Wetterwechsel; im Fall 92, wo die tägliche Melubrindosis 6 gr, 1 Tag und 4 gr, 5 Tage, war, verschwanden die rheumatischen Knötchen am Unterschenkel, die Rötung an den Armen und an den Händen, sowie die Gelenkschmerzen schon am 3. Tage der Anwendung des Mittels. Bei Verkleinerung der Melubrindosis (3 gr) trat ein Rezidiv auf, welches auf weitere Gaben von 2 gr des Mittels tägl. während 3 Tagen und 1 gr tägl. 1 Tag, langsam schwand. Ein erneutes Rezidiv brachten wieder Melubrindosen von 3 gr tägl., 3 Tage lang und 4 gr tägl., 5 Tage zum Abklingen; im Fall 96 linderte das Melubrin bedeutend die aufgetretenen Gelenkschmerzen in täglichen Dosen von 4 gr im Verlauf von 4 Tagen.

In 1 Fall (92) ist die antipyretische Wirkung des Melubrins nicht einwandfrei klar; in 1 Fall (91) lassen 6 gr des Mittels pro die die leicht subfebrile Temperatur (bis 37,2°) während 10 Tagen unverändert; in 1 Fall (94) ist das Melubrin von schwacher und vorübergehender antipyretischer Wirkung: die Temperatur geht nach Darreichung von 4, 6 und 8 gr pro die, je 1 Tag, von 37,8° auf 37,2° herunter; trotz weiterer Darreichung von 5 gr Melubrin tägl. 1 Tag und 6 gr tägl. 6 Tage, ist die Temperatur bis 37,4° angestiegen und bleibt auch nach weiteren Gaben von 4 gr pro die während 2 Tagen auf der gleichen Höhe. Im Fall 96 bleiben zuerst 8 gr Melubrin ohne jeden Einfluss auf die bis 39,4° angestiegene Temperatur; später

aber setzen 4 gr des Mittels tägl. im Verlauf von 2 Tagen die febrile Temperatur, die bis 39,4° ging, um 2,0° herab.

In den Fällen, wo Melubrin in antineuralgischem Sinne versagt hat, blieben im Fall 90 Gaben von Na. Sal., 4 gr tägl., 15 Tage lang und 6 gr tägl., 2 Tage erfolglos; in 1 Fall (94) waren 4 gr Na. Sal. pro die, 5 Tage, und 6 gr tägl., 1 Tag sowie 3 gr tägl., 3 Tage, von geringer antineuralgischer Wirkung. In 1 Fall (95) wurde nur Melubrin gegeben.

Im Fall 94, wo Melubrin erfolglos, Na. Sal. von geringer schmerzstillender Wirkung war, gingen die Schmerzen in einem Teil der erkrankten Glieder auf Atophandosen von 2—5 gr pro die etwas zurück; man kann sagen, dass in diesem Fall alle Mittel: Melubrin, Atophan und Na. Sal., beinahe vollkommen versagten.

In den Fällen, wo Melubrin antineuralgisch wirksam war, entfaltete das Mittel in täglicher Dosis von 3—4 gr eine stärkere schmerzstillende Wirkung als 3 gr Aspirin sowie Atophan, und als 6 gr Na. Sal. in 1 Fall (91); in diesem Fall treten aber trotz 3 gr Melubrin tägl. Schmerzen in den Halswirbelgelenken auf, welche auf tägliche Dosen von 3 gr Na. Sal. während 10 Tagen zurückgehen. Auf die nach Aussetzung des Melubrins stärker gewordenen Gelenkschmerzen in den Extremitäten bleiben aber die Na. Sal.-Dosen ohne Einfluss. Sie weichen langsam auf tägliche Dosen von 1 gr Atophan während 14 Tagen; in Fall 92 sind 6 gr Melubrin antineuralgisch wirksamer als 8 gr Na. Sal., ebenso 2 gr Melubrin tägl. wirksamer als 2—3 gr Antipyrin tägl. und als 0,9—1,5 Pyramidon tägl. In diesem Fall findet der Patient selbst die Wirkung des Melubrins besser als die des Na. Sal., des Pyramidons und des Antipyrins. Bei einem später hier aufgetretenen Rezidiv zeigen sich die Kombinationen von 4 gr Melubrin + 2 gr Antipyrin pro die, 4 gr Melubrin + 4 gr Aspirin tägl. von spezifischer guter Wirksamkeit: nach der Darreichung der ersten Kombination schwinden die Schmerzen und die übrigen Reizerscheinungen rasch, nach der zweiten etwas langsamer; im Fall 96 sind tägliche Na. Sal.-Dosen von 6—8 gr schwach

und vorübergehend antineuralgisch wirksam. 4 gr Melubrin wirkten antineuralgisch stärker. In diesem Fall entfaltet die Kombination von 4 gr Na. Sal. + 4 gr Melubrin eine gute antineuralgische Wirksamkeit: die Schmerzen schwinden rasch bei einem neuen Rezidiv.

Im Fall 93 sind 6 gr Melubrin pro die antineuralgisch wirksamer als 4—8 gr Na. Sal. tägl.

In antipyretischer Hinsicht ist Melubrin in täglicher Dosis von 3 gr schwächer als 3 gr Antipyrin im Fall 92; im Fall 93 zeigen 6 gr Melubrin eine gleiche antipyretische Wirksamkeit wie 8 gr Na. Sal.; im Fall 94 entfaltete die tägliche Dosis von 4 gr Na. Sal. sowie die gleiche Gabe des Melubrins eine vorübergehende antipyretische Wirksamkeit; im Fall 96 sind tägliche verschiedene Melubrin- und Na. Sal.-Dosen bis 8 gr von vorübergehender antipyretischer Wirkung, und zwar sind annähernd gleiche Dosen beider Mittel von beinahe gleicher antipyretischer Wirksamkeit.

Das Melubrin ist somit auch in den Fällen des subchronischen Gelenkrheumatismus als gutes Spezificum zu betrachten. Seine antipyretische Wirkung ist in gleichen Dosen schwächer als die des Antipyrins, aber ungefähr gleich derjenigen des Na. Sal. Als Antineuralgicum ist es in manchen Fällen in annähernd gleichen Dosen wirksamer als Na. Sal. und Aspirin, Atophan und Antipyrin, in etwas grössern Dosen auch wirksamer als das Pyramidon. Wie in den Fällen des akuten Gelenkrheumatismus zeigt sich auch hier seine vorwiegend schmerzstillende Wirksamkeit.

In unsern Fällen von einfachem chronischem Gelenkrheumatismus war das Melubrin in 7 Fällen erfolglos in täglicher Dosis von 2—10 gr und bei einer Anwendungszeit von 2—13 Tagen. In 3 Fällen ist das Mittel von partieller Wirkung und zwar von geringem schmerzstillendem Erfolg in 2 Fällen (104 und 110), in 1 Fall bringt das Melubrin nur die Schwellung zum Schwinden (111). Die Dosen waren im Fall 104: 4 gr pro die, 9 Tage lang, im Fall 110:

3 gr tägl., 13 Tage und 4 gr, 14 Tage. Im Fall 111 sind die Schmerzen auf eine tägliche Dosis des Melubrins von 10 gr, 2 Tage unverändert; nach kleineren täglichen Dosen, 4 gr, während 4 Tagen sind die Schmerzen vermehrt.

In 4 Fällen (105, 106, 107 und 108) entfaltete das Melubrin eine bedeutend schmerzstillende Wirksamkeit. In 2 Fällen (105 und 108) war die Applikation eine orale, die tägliche Dosis 2,5—6 gr, die Anwendungszeit 8—21 Tage; in den übrigen Fällen wurde das Melubrin intravenös injiziert. Die täglichen Dosen waren 0,5—1 gr (2—4 ccm der 50 % Melubrinlösung), die Anwendungszeit 7—8 Tage.

Im Fall 108 schwinden die gegen die Kombination von 6 gr Na. Sal. + 2 gr Antipyrin tägl. während 14 Tagen hartnäckigen Gelenkschmerzen prompt auf 6 gr Melubrin pro die im Verlauf von 4 Tagen; trotz längerer Anwendungszeit (17 Tage) der täglichen Melubrindosis von 4 gr in diesem Fall bricht ein akutes Rezidiv aus. Im Fall 105 gehen auch die Schwellungen auf 3 gr Melubrin pro die rasch zurück.

Ausserordentlich rasch wirken die von den Patienten gut ertragenen intravenösen Melubrininjektionen von kleinen Dosen: im Fall 107 werden die Bewegungen der erkrankten Gelenke freier, die Gelenkschmerzen geringer schon am 2. Tage nach der Injektion von 0,5 gr Melubrin; das gesamte Krankheitsbild wurde stark abgeschwächt durch 7 Injektionen von 0,5 und 1 Injektion von 1 gr Melubrin. Im Fall 106 werden die Wirbelgelenkschmerzen sowie die Druckempfindlichkeit der Wirbelsäule erheblich geringer auf die intravenösen Melubrininjektionen von 1 gr während 3 Tagen und 0,5 gr im Verlauf von 4 Tagen.

Im Fall 108 geht die Temperatur auf 6 gr des Mittels um 1,3° herab; 4 gr Melubrin entfalten keine deutliche antipyretische Wirkung. Rasch schwindet in diesem Fall die Schwellung schon nach mittlern Melubringaben, 4 gr tägl.: am 5. Tage nach der Anwendung der erwähnten täglichen Dosen ist die heftige Schwellung in der Gegend des Manubrium sterni verschwunden.

In den Fällen, wo das Melubrin versagt hat, waren auch fünfmal tägliche Na. Sal.-Dosen von 1—8 gr in einer Anwendungszeit von 3—25 Tagen ohne Erfolg. In 1 Fall, in welchem 3 gr tägl. Melubrin nur die pleuritischen Schmerzen linderten, dagegen ohne Einfluss auf die Gelenkschmerzen und die nephritischen Kopfschmerzen war, entfaltete Aspirin in täglicher Dosis von 2—6 gr eine bessere spezifische Wirkung, indem es die Gelenkschmerzen und -schwellungen zum Schwinden brachte. Auf die nephritischen Kopfschmerzen haben 3 gr Aspirin pro die nur eine sehr geringe, kurz andauernde antineuralgische Wirkung. In diesem Fall haben auch 6 gr Melubrin tägl., 1 Tag, keine Wirkung auf das entflammte Rezidiv, welches 6 gr Aspirin tägl. während 6 Tagen zum Schwinden bringen. Die nephritischen Kopfschmerzen werden teilweise durch 1,5 gr Phenacetin gelindert, Pyramidon 1,5 gr pro die ist erfolglos.

In 1 Fall gingen die Gelenkschmerzen auf 4 gr Na. Sal. etwas zurück, während 2 und 4 gr Melubrin versagt haben. In diesem Fall ist es aber unmöglich, hieraus auf eine stärkere antineuralgische Wirksamkeit des Na. Sal. dem Melubrin gegenüber zu schliessen, weil nach Aussetzen des Melubrins 2 und 4 gr Na. Sal. unwirksam waren. In 2 Fällen mit negativem Melubrinerfolg lindern geringgradig die Gelenkschmerzen tägliche Gaben von 0,9 Pyramidon. In 1 Fall sind auch tägliche Atophangaben erfolglos geblieben, in einem anderen Fall sind ebenso erfolglos 4 gr Aspirin pro die. In 1 Fall, wo Melubrin, 10 gr tägl., 5 Tage, und 8 gr, 1 Tag, keine Wirkung entfaltete, brachten tägliche Antipyringaben von 4 gr während 36 Tagen die Gelenkschmerzen und -schwellungen langsam zum Schwinden.

In antipyretischer Hinsicht wirkten alle oben erwähnten Mittel in unsern Fällen des chronischen Gelenkrheumatismus schwach; wie Melubrin in den gegen das Mittel refraktären Fällen.

In den Fällen, wo Melubrin eine partielle spezifische

Wirkung entfaltete, waren im Fall 104 auch 6—8 gr Na. Sal. tägl. und 3 gr Aspirin pro die von geringer antineuralgischer Wirkung; die tägliche Melubrindosis war hier 4 gr. Im Fall 110 sind 3 gr Melubrin tägl. sowie 3 gr Atophan pro die von gleich geringer antineuralgischer Wirkung; erfolglos sind in diesem Fall 2 gr Phenacetin pro die. Im Fall 109 sind 10 gr Melubrin tägl. etwas wirksamer als 7 gr Na. Sal. und 2 gr Aspirin: wie erwähnt, brachte Melubrin während 2 Tagen die heftige Schwellung zum Schwinden.

In den Fällen, wo das Melubrin die chronischen Beschwerden bedeutend linderte, waren in einem Fall (106) tägliche mittlere Na. Sal.-Gaben (4 gr) während 42 Tagen ohne jeden Erfolg; auf intravenöse Melubrininjektion von 0,5—1 gr pro die trat rasch Besserung ein. In einem andern Fall (105) waren tägliche Dosen von 6—8 gr Na. Sal. antirheumatisch gut wirksam, konnten aber das entflammte Rezidiv nicht beeinflussen, welches auf 3 gr Melubrin tägl., 8 Tage und 2,5 tägl., 1 Tag, verschwand. Beim versuchsweisen Aussetzen des Melubrins und Ersetzen desselben durch Na. Sal. in grösserer täglicher Dosis zeigt sich in diesem Fall deutlich, dass 3 gr Melubrin antineuralgisch stärker als 6 gr Na. Sal. wirkten. In einem 3. Fall (108) sind 6 gr Melubrin pro die wirksamer antineuralgisch als 3 gr Na. Sal. oder 4 gr Antipyrin; hier entfaltete die Kombination von 2 gr Antipyrin + 6 gr Na. Sal. tägl. eine geringe schmerzstillende Wirksamkeit; 3 gr Na. Sal. zeigen eine geringe vorübergehende antineuralgische Wirkung.

In antipyretischer Hinsicht ist im Fall 108 ein einwandfreier Vergleich unmöglich durchzuführen. Im Fall 110 sind 3—4 gr Melubrin nicht imstande, die bis 37,6° subfebrile Temperatur im Verlauf von 18 Tagen herabzudrücken. Auf 2 gr Phenacetin tägl. geht die Temperatur (37,6°) während 5 Tagen zur Norm herunter. Am Schluss des Spitalaufenthalts bringen 3 gr Melubrin in diesem Fall die leicht subfebrile Temperatur (37,3°) auf 37° herab.

Das Versagen des Melubrins als Antipyreticum ist hier deutlich, aber die stärkere antipyretische Wirkung des Phenazetins lässt sich einwandfrei nicht konstatieren. Im Fall 111 geht die Temperatur auf 7 gr Na. Sal. um 0,8° herab, bleibt aber trotz Darreichung von 10 gr Melubrin unverändert.

Aus dem eben Besprochenen geht in unseren Fällen von chronischem Gelenkrheumatismus hervor, dass die antineuralgische Wirkung des Melubrins stärker ist als seine antipyretische. Wenn das Mittel in der Hälfte der Fälle versagt hat, so bleiben auch in diesen Fällen Atophan, Aspirin, Na. Sal. und Antipyrin (das letzte zeigt keine prompte Wirkung, und die Annahme eines spezifischen Erfolges in dem oben erwähnten Fall wird durch die grosse Anwendungszeit in Frage gestellt) beinahe wirkungslos. Das Melubrin zeigte aber in den meisten Fällen, wo es wirksam war, in kleinern Dosen eine stärkere schmerzstillende Wirksamkeit als Na. Sal.

In antineuralgischer Hinsicht erscheinen Atophan und Aspirin in gleichen Dosen in unsern Fällen von einfachem chronischem Gelenkrheumatismus dem Melubrin gleichwertig.

Als Antipyreticum ist das Melubrin hier sehr schwach.

In den Fällen von deformierendem Gelenkrheumatismus war das Melubrin in 2 Fällen gut antineuralgisch wirksam in Dosis von 3 gr tägl. (115 und 116), in 1 Fall (114) war es in täglicher Dosis von 4 gr von geringer schmerzstillender Wirkung; in 1 Fall (113) hatte das Mittel keine antineuralgische, wohl aber eine antipyretische Wirkung.

Das Melubrin wirkte in 2 Fällen (115 und 116) in gleichen Dosen von 3 gr stärker schmerzstillend als Aspirin; in 1 Fall (114) waren 2—4 gr des Mittels antineuralgisch wirksamer als 2 gr Aspirin und 3 gr Antipyrin; 4 gr Melubrin wirken hier stärker schmerzstillend als 2 gr Sajodin

tägl. Im Fall 113 waren 6 gr Melubrin, 4 gr Aspirin und Na. Sal., 1,5 Antipyrin antineuralgisch erfolglos. Im Fall 115 wirken 3 gr Melubrin stärker schmerzstillend als 3 gr Na. Sal.

Im Fall 113 waren 6 gr Melubrin tägl. antipyretisch stärker als 4 gr Na. Sal.

Das Melubrin zeigte sich somit in vielen Fällen der verschiedenen Formen des chronischen Gelenkrheumatismus als stärker schmerzstillendes Mittel im Vergleich zum Na. Sal. und Antipyrin in gleichen Dosen, in einigen Fällen wirkte es stärker selbst in geringern Dosen als die erwähnten Mittel.

In manchen Fällen zeigte das Melubrin bei dem subakuten Gelenkrheumatismus auch eine stärkere antineuralgische Wirksamkeit als das Aspirin und Atophan.

Das Melubrin war auch hier wieder ein besseres Antineuralgicum als Antipyreticum.

Das Melubrin darf daher in allen Formen des chronischen Gelenkrheumatismus, wo die Salicylpräparate oft wenig wirksam sind und wo auch Antipyrin versagt, empfohlen werden.

Der günstige Erfolg bei den chronischen Formen des Gelenkrheumatismus, den Hahn und Halbey mit den intravenösen Injektionen des Antiarthryls (= 50 % Melubrinlösung) erzielten, spricht ebenso wie unsere Fälle, wo eine prompte und rasche Besserung des Allgemeinbefindens schon auf intravenöse Injektionen von kleinen Dosen der 50 % wässrigen Melubrinlösung, 0,5 bis 1 gr tägl., auftrat, dafür, dass dieser Therapie bei dem sonst so schwer beeinflussbaren Leiden volle Aufmerksamkeit geschenkt werden muss.

III. Das Melubrin als Antipyreticum.

Das Melubrin wurde in 44 Krankheitsfällen als Antipyreticum angewandt. In 5 Fällen lassen gleichzeitige Anwendung anderer Mittel sowie unsichere Angaben (1 Fall) den Erfolg fraglich erscheinen. Auch war es uns unmöglich, einwandfrei die Wirkung des Melubrins in einem Fall von Gangraena pulmonum festzustellen.

Das Mittel versagte in 17 Fällen, in 11 Fällen brachte es einen deutlichen Erfolg, in 5 Fällen war die antipyretische Wirkung mässig stark, in 1 Fall setzte es die Temperatur nur im Verlauf des Tages herab, in den übrigen Fällen war seine Wirkung nur vorübergehend.

Das Melubrin versagte in folgenden Fällen: im **Fall 123** (subakute Cystitis, Spitzenkatarrh rechts): Melubrindosis 4 gr tägl. während 5 Tagen. Auch Aspiringaben von 4 gr tägl. während 3 Tagen übten keine antipyretische Wirkung in diesem Fall aus. Im **Fall 124** (Spondylitis und Tbc. des Knies): tägliche Dosen von 3 gr, 9 Tage, und 4 gr, 10 Tage; im **Fall 125** (Spondylitis und Myelitis) 2 gr pro die, während 35 Tagen. Wirksamer als das Melubrin erscheint in diesem Fall Salol: auf 3 gr tägl. während 6 Tagen ging die Temp. um 1,5° herunter, tägliche Saloldosen von 2 gr erhalten sie auf der Norm; im **Fall 126** (Angina tonsillaris und Hypertrophie oder Tonsillen): tägliche Dosen von 2 gr während eines Tages und 4 gr, 4 Tage. Auf Darreichung von 2 gr Na. Sal. folgt Temperaturabfall um 1,0°; weitere Gaben von Na. Sal. 6 gr tägl., 2 Tage, 4 gr tägl., 3 Tage, 3 gr tägl., 4 Tage waren ohne Einfluss auf die subfebrile Temp.; im **Fall 127** (Bronchopneumonie des linken Unterlappens): tägliche Dosen: 2 gr, 1 Tag; im **Fall 128** (Miliartbc. und Pleuritis exsudativa): Dosis pro die 0,5–2,5, während 4 Tagen; ohne antipyretischen Erfolg waren in diesem Fall auch 0,6–0,9 Pyramidon pro die; im **Fall 129** (Polyserositis chronica): tägliche Dosen: 2 gr, 7 Tage; erfolglos waren auch die Kombination von 2 gr Aspirin + 2 gr Melubrin, sowie 0,5 Aspirin; 0,3 Pyramidon setzte die Temp. um 0,6° herab, weitere gleiche tägliche Pyramidongaben halten sie auf der Norm; im **Fall 130** (Lungentbc., künstlicher Pneumothorax und Pleuritis exsudativa): tägliche Dosen von 1 gr, 1 Tag und 1,5 gr, 5 Tage (intravenöse Applikation); Pyramidon 0,6 gr tägl. während 5 Tagen setzt hier die Temp. um 1,7° herab; im **Fall 131** (Bronchopneumonie, Bronchitis chron., Pleuritis exsudativa duplex) in täglichen Dosen von 2 gr, 8 Tage lang; im **Fall 132** (Endocarditis recurrens chronica) in täglichen Gaben von 4 gr während 3 Tagen. 3 gr Na. Sal. setzen die Temp. um 0,5° herab, 4 gr Na. Sal. tägl. während 18 Tagen um 1,8°; später ging die Temp. auf 4 gr Na. Sal. im Verlauf von 3 Tagen um 0,9° herab; bei der wieder subfebril gewordenen Temp. waren 4 gr Na. Sal während 38 Tagen ohne Erfolg; vorübergehend setzt 0,6 Pyramidon die Temp. um 0,6° herab; im **Fall 133** (Tbc. pulm. II) in täglichen Dosen von 1,5 gr, 9 Tage lang; im **Fall 134** (Lues II und Poliomyelitis) in täglicher Gabe von 3 gr 1 Tag; im **Fall 135** (Darm- und Kehlkopftbc.) Dosis pro die, 1,5 gr, 3 Tage; auch 1 gr Phenacetin tägl., 10 Tage, 0,6 Pyramidon tägl., 10 Tage sowie 2 gr Aspirin waren ohne Erfolg in diesem Fall; im **Fall 136** (Traumatische Neurose): tägliche Gabe, 1 gr, 1 Tag, im **Fall 137** (Tbc. Pulmonum III): tägliche Dosen von 3 gr, während 5 Tagen; im

Fall 138 (Endocarditis rheumatica und Pleuritis exsudativa): Dosen pro die, 2 gr, 3 Tage und 1 gr, 1 Tag; vorübergehend antipyretisch wirkten hier 5 gr Na. Sal. tägl. während 2 Tagen (Herabsetzung der Temp um 1,3°), 6 gr Na. Sal. tägl., 3 Tage lang (Herabsetzung um 0,8°), in der Regel blieben aber Na. Sal-Dosen von 5—8 gr pro die ohne antipyretische Wirkung; im **Fall 139** (Lungentbc. mit künstlichem Pneumothorax): tägliche Dosen von 2,5 gr, 6 Tage lang und 1 gr, 1 Tag.

Das Mittel brachte anscheinend guten Erfolg in antipyretischem Sinne in folgenden Fällen: im **Fall 140** (Emphysem und Bronchitis): die Temp. ist lytisch von 37,5° auf 36,8° herabgesunken nach Darreichung von kleinen Melubrindosen, 0,5 gr tägl., 4 Tage lang; im **Fall 141** (Lungentbc. mit Exitus letalis): 1 gr Melubrin: Temperaturabfall um 0,6°; im **Fall 142** (Tbc. pulm. I) nach Darreichung von 2 gr Melubrin folgt Temperaturabfall um 0,8°; auf weitere Gabe von 1 gr Melubrin Temperatursenkung um 0,6°; im **Fall 143** (Lungentbc. I.): 2 gr Melubrin: Temperaturabfall im Verlauf des Tages um 2,1°; Wiederanstieg der Temperatur am folgenden Morgen auf die annähernd gleiche Höhe (0,3° Differenz); folgende Darreichung von 1 gr des Mittels bringt die Temp. dauernd um 0,5° herab, später sogar unter wiederholter Darreichung von der gleichen Melubrindosis um 0,9° herunter; im **Fall 144** (Lungentbc. mit Exitus letalis) gestaltet sich der Erfolg folgendermassen:

19. III.	6 h. am.	38,4°	3 gr Melubrin (Diff. 2,1°)
	6 h. pm.	36,3°	
20. III.	6 h. am.	37,7°	„ „ „ („ 1,1°)
	6 h. pm.	36,6°	
21. III.	6 h. am.	37,9°	„ „ „ („ 1,4°)
	6 h. pm.	36,5°	
22. III.	6 h. am.	37,4°	„ „ „ („ 1,5°)
	6 h. pm.	35,9°	
23. III.	6 h. am.	38,9°	„ „ „ („ 2,9°)
	6 h. pm.	36,0°	
24. III.	6 h. am.	37,7°.	

Im **Fall 145** (Lungentbc. I) bringen tägl. Dosen des Melubrins von 1,5 gr während 9 Tagen die Temp. um 1,8° herab: am 4. Tage der Darreichung ist die Temperatur um 1,3° herab, am 9. Tage ist sie noch um 0,5° tiefer; 0,3 Pyramidon setzen hier die Temp. nur um 0,4° herab, 0,9 Pyramidon tägl., 3 Tage lang — um 0,5° herunter; im **Fall 146** (Lungentbc. II.): tägliche Dosen, 1,5 gr während 9 Tagen. Am 2. Tage ist die Temp. um 0,7° gesunken. Nach vorübergehendem Anstieg bis 37,7° fällt dann die Temp. um 1,4° herab und bleibt auf der annähernd gleichen Höhe (unter 37,0°) während der ganzen Anwendungszeit. Auf 0,3 Pyramidon in diesem Fall geht die Temp. um 1,4° herab, steigt aber wieder in die Höhe bis 38,1° und bleibt unbeeinflusst trotz weiterer Gaben von 0,9 Pyramidon tägl. während 3 Tagen; im **Fall 147** (Lungentbc. II. und Coecaltbc.): tägliche Dosen von 2 gr, 25 Tage lang und 1 gr, 1 Tag. Die in den ersten Tagen der Melubrinbehandlung unveränderte Temp. sinkt lytisch um 1,3° während 8 Tagen herab und bleibt von da ab normal. Am 26. Tage nach Darreichung der oben erwähnten 1 gr Melubrin steigt die Temperatur bis 38,1° an; im **Fall 148** (Miliartbc.): 3 gr des Mittels setzen die Temperatur um 0,9° herab. Weitere 0,5 gr Melubrin bringen die Temperatur um 0,6° herunter. Auf 2 gr Na. Sal. folgt Temperatursenkung um 1,7°. Folgende 4 gr Na. Sal.: Temperaturabfall um 0,8°; trotz weiterer Gaben von 4 gr Na. Sal. folgt Temperaturanstieg auf 38,8°; im **Fall 149** (Nephritis parenchymatosa): tägliche Dosen von 3 gr während 7 Tagen. Am 2. Tag Temperaturabfall um 1,6°, am 3. und 4. Tag steigt sie bis 38,3°, an; am 7. Tage ist die Temp: 37,2°, also Temperaturabfall =1,1°; im **Fall**

150 (Lungentbc. II., Recklingenhausen'sche Krankheit mit Exitus letalis): tägliche Dosen von 1 gr Melubrin, 10 Tage lang. Schon am 2. Tag nach der Darreichung ist die Temp. um 1,1° herabgesunken, während der übrigen Zeit blieb sie anhaltend normal. Am 10. Tage Temperaturanstieg bis 38,1°. Statt Melubrin wird Na. Sal. gegeben: 2 gr tägl., 5 Tage lang: lytischer Temperaturabfall um 1,9°. Am 6. Tage ist die Temp.: 37,9°. Na. Sal. ausgesetzt und durch 1 gr Melubrin ersetzt: Temperaturabfall um 1,3°. Wiederholte Gaben von 1 gr Melubrin während 8 Tagen halten die Temp. auf der Norm. Am 9. Tage ist die Temp. 38,3°. Aspirin 3 gr tägl., 4 Tage lang: lytischer Abfall um 2,2°. Am 5. Tage steigt die Temp. wieder bis 38,7° an. Im **Fall 151** (Lungen- und Darmtbc. III.): 4 gr Melubrin setzen die Temp. im Verlauf von 6 Tagen lytisch von 38,0° auf 37,1° herab; trotz weiterer Darreichung von 3 gr des Mittels steigt die Temp. bis 38,2° an; folgende 3 gr Melubrin setzen die Temp. um 0,9° herab. Die nach Aussetzung des Melubrins bis 38,5° angestiegene Temp. geht im Verlauf von 20 Tagen auf 4 gr tägl. um 1,3° herab. Am 21. Tage ist die Temp. wieder 38,0°. 0,6 Pyramidon tägl., 2 Tage und 0,9 tägl., 4 Tage, blieben ohne Erfolg.

Von vorübergehendem Erfolg, anscheinend durch Gewöhnung, war das Melubrin in 1 Fall **(152)** von Streptokokkensepsis: auf 1 gr pro die geht die Temp. während 5 Tagen von 38,1° auf 37,0° (also um 1,1°) herab. Trotz weiterer Gaben von 2 gr Melubrin tägl. während 7 Tagen, 1 gr pro die, 4 Tage lang und 3 gr, während 3 Tagen tägl. ist die Temp. subfebril, bis 37,5°. Später setzen die 2 gr Melubrin die Temp. täglich während 17 Tagen um 0,4° vorübergehend herab; 1,5 gr, 1 gr und 0,5 gr tägl., je 1 Tag, sind ohne jeden Erfolg. Von geringer antipyretischer Wirkung ist in diesem Fall auch Pyramidon; 0,6 gr tägl., 8 Tage und 0,9 gr, 6 Tage lang drücken die Temp. um 0,5° vorübergehend herab; weitere Gaben von 0,6 gr tägl. während 6 Tagen bleiben erfolglos; in einem weitern Fall **(153)** von Tbc. pulm. III: auf 1 gr Melubrin geht die Temp. um 0,8° herab. Weitere Melubringaben von 2 gr tägl., 2 Tage und 2,5, sowie 3 gr tägl., je 1 Tag üben keine Wirkung auf die febrile Temp. aus; im **Fall 154** (Pericarditis fibrinosa und Pleuritis exsudativa fibrinosa duplex): Die täglichen Dosen waren 1,5 gr, 6 Tage und 2,5 gr, 3 Tage: am 2. Tage nach der Darreichung von 1,5 gr des Mittels ging die Temp. um 1,5° herab, am 3. Tage ging sie noch um 0,3° weiter herunter. Jedoch nachher blieben sie ohne Wirkung. Beinahe erfolglos waren in diesem Fall 3 gr Na. Sal. pro die sowie die Kombination von 0,3 Pyramiden + 3 gr Na. Sal.: sie setzen vorübergehend die Temp. um 0,3°—0,4° herab; im **Fall 155** (Endocarditis): auf 1 gr Melubrin geht die Temp. um 0,5 ° herab, auf weitere 2 gr des Mittels um 0,9°. Weitere Darreichung von 3 gr Melubrin pro die, 8 Tage, und 2 gr tägl., 1 Tag, haben keinen Einfluss mehr: die Temp. steigt wieder und bleibt febril. Ohne jede antipyretische Wirkung sind in diesem Fall Na. Sal., 3 gr tägl., 4 Tage, und 4 gr tägl., 12 Tage, sowie Pyramidon 0,6 gr.

Von partieller Wirkung war das Melubrin in folgenden Fällen: von geringer Wirkung in 1 Fall **(156)** von Typhus abdominalis während der Heilung, wo 2 gr Melubrin tägl., während 5 Tagen, die Temp. von 37,5° auf 36,9° herabdrücken; auf die febrile Temp. an Anfang der Krankheit haben 3 gr und 4 gr Melubrin keine Wirkung; in 1 Fall **(157)** von fraglicher Coxitis tbc., und Psoasabscess: die Temp. ging auf 1 gr. pro die, 1 Tag lang und 3 gr tägl., 4 Tage lang, um 0,7° herab; im **Fall 158** (Lungentbc. II. und Pleuritis exsudativa duplex): tägliche Dosis: 1 gr während 2 Tagen (intravenöse Applikation); auf die 2. Injektion ging die Temp. von 39,8° auf 39 2° herab. Tägliche Pyramidongaben von 1 gr während 4 Tagen blieben hier ohne jede antipyretische Wirkung; im **Fall 159** (Endocarditis): die Temp. ging auf tägliche Melubringaben von 3 gr während 10 Tagen um 0,9° herab. In diesem Fall

waren 6 gr Na. Sal. tägl., 9 Tage lang und die Kombination von 1 gr Antipyrin + 3 gr Na. Sal. tägl. während 10 Tagen ohne Einfluss auf die subfebrile Temp. Später entfalteten 2 gr Antipyrin eine stärkere antipyretische Wirkung als 6 gr Na. Sal.: die Temp. blieb unverändert nach Darreichung von 6 gr Na. Sal. und sank um 0,5° auf 2 gr Antipyrin herab. In diesem Fall wurde Melubrin erst nach Versagen von Na. Sal und der erwähnten Kombination dargereicht. Im **Fall 160** entfaltete das Melubrin die antipyretische Wirkung nur im Verlauf des Tages, indem es die Temp. um 1,4°—2,9° herabsetzte:

Fall 160. Diagnose: Bronchitis.

1. Tag Temp.	morgens 38,8° / abends 37,4°	(Differenz = 1,4°)	1 gr Melubrin
2. „ „	morgens 38,9° / abends 36,9°	(Differenz = 2,9°)	3 gr Melubrin
3. „ „	morgens 40,2° / abends 37,3°	(Differenz = 2,9°)	1 gr Antipyrin

Wie wir aus den Krankengeschichten sehen, war das Melubrin fast in der Hälfte der Fälle ohne antipyretischen Erfolg; in den Fällen, wo der Erfolg gut war, bemerken wir eine ungleiche Wirkung des Melubrins in einer und derselben täglichen Dosis, sowohl bei verschiedenen Patienten als auch in dem gleichen Fall, z. B. im Fall 143: 1 gr Melubrin brachte zuerst die Temperatur um 0,5° herab, weitere Darreichung von 1 gr hatte die Herabsetzung der Temperatur um 0,9° zur Folge. In einem andern Fall (150) ist die Temperatur um 1,1°—1,3° prompt herabgesunken auf 1 gr Melubrin; in der Regel ging in unsern Fällen die Temperatur auf 1 gr des Mittels um 0,5°—0,6° herab. Wie wir schon im Kapitel II hervorgehoben haben, ist die Ungleichheit in der Wirkung wohl auf die verschiedene Intensität des fieberhaften Prozesses zurückzuführen. Auch lässt sich der Einwand erheben, das Sinken der Temperatur lasse sich nicht immer auf das Melubrin, sondern bisweilen auf den spontanen Ablauf der Krankheit zurückführen. Dieser Einwand mag für einzelne Fälle gelten, deshalb sind unsere Schlüsse mit einer gewissen Vorsicht aufzunehmen. Für die Mehrzahl der Fälle werden sie aber wohl richtig sein.

Fassen wir die antipyretische Wirkung des Melubrins in den Fällen mit positivem Erfolg zusammen, so haben wir folgendes Bild:

0,5 gr setzt die Temp. um 0,6°—0,7° herab,
1 „ „ „ „ „ 0,5°—1,3° „

in der Regel aber um 0,6° bei Anwendungszeit von 1 Tag (6 Fälle). In 1 Fall (152) ging die Temperatur um 1,1° während 5 Tagen, in einem andern Fall (160) ging sie nur vorübergehend im Verlauf des Tages um 1,4° auf 1 gr des Mittels herab.

1,5 gr drückte die Temperatur in der Regel um 0,7° bis 0,9° in einem Tag herab, in 1 Fall (145) zeigte das Mittel in der gleichen Dosis eine langsamere antipyretische Wirkung: Temperaturabfall um 1,8° während 8 Tagen.

2 gr setzten die Temperatur um 0,3°—0,9° herab tägl. (4 Fälle); im Verlauf des Tages folgt auf 2 gr Melubrin ein Temperaturabfall um 2,0° (Fall 142).

3 gr drückten die Temperatur täglich um 0,9° in 2 Fällen herab. In 4 Fällen zeigt diese Dosis eine langsame antipyretische Wirkung: die Temperatur ist um 0,7° bis 0,9° herabgesunken bei einer Anwendungszeit von 4—10 Tagen. In 1 Fall (149) trat eine bedeutende und prompte antipyretische Wirkung auf 3 gr Melubrin ein: Temperaturabfall nach 1. Darreichung um 1,6°, später um 1,1° nach Einnahme von 3 gr pro die während 2 Tagen. In 2 Fällen (144 und 160) ging im Verlauf des Tages die Temperatur um 1,4°—2,9° herab.

4 gr zeigten in unsern Fällen eine schwache antipyretische Wirksamkeit: Temperaturabfall um 1,3° während 20 Tagen.

In den Fällen, wo das Melubrin versagte, waren die Dosen 4 gr pro die in 4 Fällen (3—10 Tage lang), 3 gr tägl. in 3 Fällen (1—9 Tage), 2 gr in 6 Fällen (1—35 Tage), 1 gr in 3 Fällen (1 Tag) und 1,5 gr in 3 Fällen (1—9 Tage).

In den Fällen, wo Melubrin versagt hat, versagte auch in gleichen Dosen tägl. (4 gr) Aspirin in 1 Fall (123); in 1 Fall (126) versagten in der Regel verschiedene Dosen von Na. Sal., 3—6 gr tägl. und längerer Anwendungszeit

(9 Tage); in 1 Fall (128) versagten auch 0,6—0,9 Pyramidon pro die. Melubrindosis war 0,5—2,5 gr pro die; in 1 Fall (129) versagten die Kombination von 2 gr Aspirin + 2 gr Melubrin und 0,5 Aspirin. Pyramidon 0,3 drückte die Temperatur um 0,6° herab; in 1 Fall (130), wo Melubrin, intravenös einverleibt, in Dosis pro die 1—1,5 gr, 6 Tage lang, keine Wirkung entfaltete, setzten Pyramidondosen 0,6 tägl. die Temperatur um 1,7° während 5 Tagen herab; in 1 Fall (132) setzten 3 gr Na. Sal. die Temperatur um 0,5° herab, 4 gr Na. Sal. pro die in 18 Tagen — um 1,8°, die gleiche tägliche Na. Sal.-Dosis während 3 Tagen — um 0,9°. 0,6 Pyramidon setzte die Temperatur um 0,6° herab. Die Melubrindosis in diesem Fall war 4 gr tägl. während 3 Tagen; in 1 Fall (135) haben weder Melubrin, 1,5 gr pro die, 3 Tage lang, noch 1 gr Phenacetin tägl. während 10 Tagen, noch 0,6 Pyramidon tägl. während der gleichen Anwendungszeit, noch 2 gr Aspirin einen antipyretischen Erfolg; in 1 Fall (138) setzten 5 gr Na. Sal. pro die während 2 Tagen die Temperatur um 1,3°, 6 gr — um 0,8° während 3 Tagen herab.

In den Fällen, wo Melubrin gut antipyretisch wirkte, war das Mittel annähernd gleich wirksam wie Pyramidon in etwas grössern Dosen in 2 Fällen (145 und 146), stärker als Pyramidon in annähernd gleichen Dosen in 1 Fall (152), in gleichen Dosen in 1 Fall (158) und in etwas grössern Dosis in 1 Fall (155).

Im Vergleich zum Na. Sal. war es in 1 Fall (154) in der Dosis von 1,5 gr stärker als 3 gr Na. Sal., in 1 Fall (159) waren 3 gr Melubrin pro die stärker als 6 gr Na. Sal. und als die Kombination von 1 gr Antipyrin + 3 gr Na. Sal. wirksam; in 1 Fall (148) waren 3 gr Melubrin schwächer als 2 gr Na. Sal. In 1 Fall (155) war Na. Sal. sowie Melubrin erfolglos. (Melubrindosis 3 gr und 2 gr pro die, Na. Sal.-Dosis 3 gr und 4 gr; die Anwendungszeit des Melubrins war 9 Tage, die des Na. Sal. 16.)

Im Fall 159 ist ein Vergleich der antipyretischen Wirkung des Antipyrins und der des Melubrins unmöglich.

In 1 Fall (160) zeigt 1 gr Antipyrin eine gleiche antipyretische Wirkung wie 3 gr Melubrin.

Wenn wir nun an die Schwierigkeiten, welche uns bei jedem Vergleich der Wirkung verschiedener therapeutischer Mittel entgegentreten, denken, so dürfen wir die antipyretische Wirkung des Melubrins im Vergleich zum Na. Sal. und Aspirin in annähernd gleicher Dosis, im Vergleich zum Pyramidon in etwas grössern Dosen gleich hoch einschätzen. Ein Vergleich zwischen Melubrin und Antipyrin kann nur in 1 Fall gezogen werden, wo das erstere Mittel entschieden schwächer antipyretisch wirkte.

Das Melubrin kann auf Grund des oben Besprochenen als schwaches Antipyreticum bezeichnet werden, das in einigen Fällen ähnlich wie Pyramidon wirkt, allerdings nur bei starker Dosierung.

Unsere Fälle von Tuberkulose reagierten in der Regel gut auf das Melubrin: die Temperaturkurve wurde in einigen Fällen deutlich verändert: die Temperatur ging in 4 Fällen (2 Fällen von Stadium III, je 1 Fall von Stadium I und II) lytisch herab; in den meisten Fällen[4]) war die Antipyrese mild. Komplikationen, wie Collaps, wurden nie beobachtet.

Bei Bronchitis setzte das Melubrin in Dosen von 1—3 gr die Temperatur um 1,4°—2,9° für einige Stunden herab.

---

[4]) Die Fälle, wo das Melubrin versagte, sind selbstverständlich ausgeschlossen.

Zusammenfassung.

1. Das Melubrin ist für viele Fälle ein gutes Antineuralgicum, welches mit Erfolg gegen rheumatische Muskelschmerzen, neuralgische Schmerzen bei verschiedenen Krankheiten, gegen pleuritische und Ischiasschmerzen angewendet werden kann.

2. Das Mittel ist ein mildes, eher schwaches Antipyreticum. Seine Wirkung steht derjenigen von Na. Salicyl und Aspirin in gleich hoher Dosis nahe. In einigen Fällen gleicht seine Wirkung bei grossen Dosen der des Pyramidons in viel schwächerer Dosierung.

3. Das Melubrin ist ein gutes Antirheumaticum, welches in kleinen Dosen von 1,5 gr wirksam sein kann, das aber auch in grössern Dosen, 8—10 gr, keine Nebenwirkungen hervorruft.

4. Die stärkere antineuralgische Wirkung des Melubrins im Vergleich zu der antipyretischen lässt das Mittel in erster Linie als Antineuralgicum empfehlen.

5. Seine in manchen Fällen ausgesprochene antineuralgische Überlegenheit dem Na. Sal. gegenüber gibt die Indikation zu seiner Anwendung als Antirheumaticum.

6. Durch seine Bekömmlichkeit ist das Mittel ein guter Ersatz für die häufig unbekömmlicheren Salicylpräparate sowie für Antipyrin. Doch wird bisweilen der Geschmack sehr unangenehm empfunden, einzelne Patienten ziehen aus diesem Grunde sogar das salicylsaure Natron vor.

7. Die schönen Erfolge der intravenösen Injektion lassen namentlich bei manchen chronischen Formen des Gelenkrheumatismus diese Anwendungsweise des Melubrins besonders empfehlenswert erscheinen.

8. Es empfiehlt sich im allgemeinen, besonders in schweren Fällen des akuten Gelenkrheumatismus, nicht zu kleine Dosen zu geben (8—10 gr pro die). Das Mittel

muss zur Erreichung eines Dauererfolges über längere Zeit gereicht werden.

9. Dem Atophan kann das Mittel in seiner Wirkung als Antirheumaticum in gleicher Dosierung sehr nahe gestellt werden.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich gerne die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. Rudolf Staehelin, für die gütige Anregung zu dieser Arbeit, mehrfache Unterstützung während derselben sowie für die freundliche Überlassung des Materials meinen innigsten Dank auszusprechen. Desgleichen Herrn Dr. med. Peter Ryhiner für die gütige Unterstützung bei der Abfassung derselben.

Literaturverzeichnis.

1. Brera. Di un nuovo succedaneo ai Salicylati nel trattamento del reumatismo poliarticolare et altre forme infettive. Pensiero Medico 1914, N. 6 und Reichs-Medizinalanzeiger 1914, N. 7.*

2. Combemale et Boez. La mélubrin comme antithermique dans la tuberculose pulmonaire. L'Echo Medical 1914, N. 19.*

3. Engelen. Therapeutische Versuche mit Melubrin. Therapie der Gegenwart, 1912, N. 8 (2000 gr).

4. Feri. Bemerkungen zu der in N. 22 der Berl. Klin. Wochenschrift erschienenen Mitteilung über Melubrin. Berl. Klin. Wochenschrift 1912, N. 35.

5. Hahn. Über intravenöse Melubrintherapie M.M.W. 1913, N. 40 (40 Fälle).

6. Halbey. Die intravenöse Behandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus und verwandter Zustände mit Antiarthryl (50% Melubrinlösung). Therapeutische Monatshefte N. 5. 1916 (30 Fälle).

7. Hesse. Melubrin als Antipyreticum bei Tuberkulose. Therapie der Gegenwart, N. 2. 1913 (15 Fälle, 250 Tage, 400 Einzeldarreichungen).

8. Hoppe. Über Melubrin, ein neues Antipyreticum und Antirheumaticum. B. Kl. W. 1912, N. 22 (70 Fälle).

9. Josue. Paris Medical. 1. XI. 1913.*

10. Keuper. Melubrin als Antirheumaticum und Antipyreticum D.M.W., 1913, N. 18 (167 Fälle).

11. Klare. Kleine therapeutische Mitteilung. D.M.W. 1913, N. 33.

12. Krabbel. Melubrin, ein neues Antipyreticum. Med. Kl. 1912, N. 16 (geringe Zahl der Fälle).

13. Less. Über Melubrin. Inaugural Diss. Berlin 1914 (geringe Zahl der Fälle).

14. Lewandowski. Über Melubrin in der ambulanten Praxis. Therapie der Gegenwart (die Zahl der Fälle nicht angezeigt), 1912, N. 12.

15. Loening Melubrin, ein neues Antipyreticum und Spezificum gegen den akuten Gelenkrheumatismus. M.M.W. 1912, N. 9–11 (63 Fälle).

16. ————— Über die Wirkung des Melubrins im akuten Gelenkrheumatismus. Therapeutische Monatshefte 1913, Heft 2.

17. Müller. Weitere Beobachtungen über Melubrin und seine therapeutische Wirkung. W.Kl.W., 1912, N. 25.

* Im Auszug in deutscher Uebersetzung gelesen.

18. Neukirch. Zur Therapie des akuten Gelenkrheumatismus mit Atophan und Melubrin. Therapeutische Monatshefte 1912, N. 9 (30 Fälle).

19. Oliveri. Sul valore terapeutico della Melubrin. Pensiero Medico 1914. N. 34.*

20. Pataki. Behandlung der Polyarthritis rheumatica mit intramuskulären oder subkutanen Injektionen von Melubrinlösung. D.M.W. 1914. N. 17.

21. Riedel. Über Melubrin Höchst, ein neues Antipyreticum und Antineuralgicum. Therapie der Gegenwart, 1912, N. 34 (70 Fälle)

22. ——— Über Subkutane und intramuskuläre Melubrintherapie M.M.W. 1913, N. 44.

23. Robin. Traitement du rhumatisme chronic par le soufre coloidal. La clinique 1914, N. 4.*

24. Saar. Erfahrungen mit Melubrin bei akutem Gelenkrheumatismus. D.M.W., 1912, N. 52 (40 Fälle).

25. Schittenhelm und Meyer-Betz. Zur Therapie der septischen Erkrankungen. Therapie der Gegenwart, 1914, N. 1.

26 Schmid. Neuere Erfahrungen mit Melubrin. D.M.W., 1913, N. 23 (2000 gr).

27. Schrenk. Über Melubrin. D.M.W., 1912, N. 34 (60 Fälle, 2500 gr).

28. Schultze. Meine Erfahrungen mit Melubrin. Med. Klin. 1913, N. 11 (30 Fälle).

29. Schürer. Über septische Rheumatoide. M.M.W. 1912, N. 45.

30. Schuster. Über Melubrin. D.M.W. 1913, N. 7 (3000 gr).

31. Staffeld. Über Melubrin gegen akuten Gelenkrheumatismus. M.M.W. 1912, N. 33 (50 Fälle).

32. Treber. Über Melubrin. Med. Kl. 1912, N. 45 (Über 2000 gr).

33. Wachtel. Über die Wirkung der antipyretischen Mittel und über neue Antipyretica. Przeglad Lekarski 1914, pag. 21.*

34. Wiesel. Klinik und Pathologie des akuten Gelenkrheumatismus. W.M.W. 1914, N. 15.

35. Wollenberg. Melubrin bei Reaktionsschmerzen während der Radiumemanationskur. Med. Kl. 1913, N. 2.

36. Pribriam. Der akute Gelenkrheumatismus. Monographie. Wien. 1901.

* Im Auszug in deutscher Uebersetzung gelesen.